

PCT/EP 03 / 1 4 5 3 9

BEST AVAILABLE COPY



RECEIVED

27 FEB 2004

WIPO

PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 28 JAN. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

**DOCUMENT DE
PRIORITÉ**

**PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA REGLE
17.1.a) OU b)**

M+level

Martine PLANCHE

**INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE**

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



1er dépôt

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

certim
N° 11354 03

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

INPI (info) 0 825 83 85 87

0,15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réservé à l'INPI

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE


page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 @ W / 030103

REMISE DES PIÈCES DATE 4 DEC 2003 LIEU 75 INPI PARIS 34 SP N° D'ENREGISTREMENT 0314263 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 04 DEC. 2003		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE CABINET LAVOIX 2, Place d'Estienne d'Orves 75441 PARIS CEDEX 09	
Vos références pour ce dossier (facultatif) BFF 03P0475			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____	
ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date _____	
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Utilisation d'inhibiteurs de la kynurénine-3-hydroxylase pour le traitement du diabète, par augmentation du nombre de cellules des îlots de Langerhans.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation FRANCE Date 07 01 2003 N° 0300107 Pays ou organisation _____ N° _____ Pays ou organisation _____ N° _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		MERCK SANTE	
Prénoms			
Forme juridique		Société par actions simplifiée	
N° SIREN		572028033	
Code APE-NAF			
Domicile ou siège		Rue 37, Rue Saint-Romain	
		Code postal et ville 69008 LYON	
		Pays FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		N° de télécopie (facultatif)	
Adresse électronique (facultatif)			

Remise des pièces DATE 4 DEC 2003 LIEU 75 INPI PARIS 34 SP N° D'ENREGISTREMENT 0314263 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	
6 MANDATAIRE (s'il y a lieu) Nom Prénom Cabinet ou Société N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel Adresse Rue Code postal et ville Pays N° de téléphone (facultatif) N° de télécopie (facultatif) Adresse électronique (facultatif)		CABINET LAVOIX 2 Place d'Estienne d'Orves 75441 PARIS CEDEX 09 FRANCE 01 53 20 14 20 01 48 74 54 56 brevets@cabinet-lavoix.com	
7 INVENTEUR (S) Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
8 RAPPORT DE RECHERCHE Établissement immédiat ou établissement différé Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) <input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG	
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS Le support électronique de données est joint La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI	
J. BERNASCONI n° 92-1021			

La présente invention concerne des composés ayant une activité inhibitrice de la kynurénine-3-hydroxylase et en particulier leur utilisation comme produits à usage pharmaceutique par augmentation du nombre de cellules des îlots de Langerhans chez les patients qui en ont besoin, notamment pour la prévention et le traitement du diabète et de ses complications et/ou des pathologies associées (obésité, hypertension, etc...)

Le diabète sucré représente un groupe très hétérogène de maladies ayant toutes en commun un certain nombre de caractéristiques: élévation de la glycémie et risque accru de développer à long terme des complications cardiovasculaires.

En 1985, selon les critères de l'OMS, on distingue deux grands types de diabètes, le diabète insulino-dépendant (DID) qui implique la mise en évidence de phénomènes immunologiques et le diabète non-insulino-dépendant (DNID) anciennement appelés type 1 et type 2 respectivement (World Health Organization, 1985). Le diabète est dit insulino-dépendant si ses symptômes (soif, polyurie, coma ...) s'associent à une hyperglycémie et une cétose: l'administration d'insuline est alors vitale dès les premiers stades de la maladie. Dans la majorité des autres cas, même si la persistance de l'hyperglycémie nécessite secondairement l'administration d'insuline, le diabète est considéré comme non insulino-dépendant et se traite en général à l'aide d'antidiabétiques oraux. Le diabète non insulino-dépendant affecte aujourd'hui 110 millions de personnes dans le monde. Ce nombre ne va cesser de croître puisque l'on prévoit 216 millions de personnes atteintes en 2010.

Le maintien de l'équilibre glycémique dépend d'une étroite coordination entre les organes impliqués (cerveau, foie, pancréas, muscles et tissus adipeux principalement) dans le métabolisme énergétique.

Dans le diabète non-insulino-dépendant, le foie et le pancréas constituent des acteurs clés. En effet, il est clairement démontré qu'une production hépatique de glucose excessive est responsable de l'hyperglycémie à jeun chez le patient diabétique (Consoli et al, *Diabetes*, Vol. 38, (1989), 550-557). De la même façon, une altération de la fonction pancréatique (nombre de

cellules des îlots de Langerhans, sécrétion d'insuline et de glucagon en réponse au glucose) contribue au développement de l'hyperglycémie à l'état post prandial (Polonsky et al., *N. Engl. J. Med.*, 318, (1988), 1231-39).

Le diabète insulino-dépendant est une maladie auto-immune détruisant les cellules de type bêta du pancréas. Il existe des facteurs génétiques impliqués dans cette maladie (gènes du système HLA (Human Leucocyte Antigen) et de l'insuline elle-même) mais aussi des facteurs environnementaux d'origine nutritionnelle et/ou virale.

Les deux types de diabète ont en commun, outre les symptômes d'hyperglycémie et les complications qui en découlent, un défaut de la fonction pancréatique.

Le pancréas est un organe mixte comportant du tissu exocrine dont le rôle est la synthèse et la sécrétion des enzymes nécessaires à la digestion et un tissu endocrine composé de plusieurs types cellulaires dont le rôle est de synthétiser et de sécréter les hormones intervenant dans le maintien de l'homéostasie glucidique. Les cellules endocrines sont regroupées au sein du pancréas exocrine sous forme de petites structures d'organisation cellulaire complexe appelées îlots de Langerhans. Ces îlots sont composés de 4 types cellulaires majeurs :

- Les cellules bêta sécrétant l'insuline
- Les cellules alpha sécrétant du glucagon
- Les cellules delta sécrétant la somatostatine
- Les cellules PP sécrétant le polypeptide pancréatique

La quantité d'insuline circulante est contrôlée par des modifications rapides du taux d'hormone libérée par des cellules bêta individuelles en fonction des variations du glucose plasmatique. Mais il existe également une régulation à plus long terme qui permet d'adapter la production d'insuline par des changements de la masse totale de cellules bêta. Le pancréas est capable d'adapter sa masse de cellules bêta lorsque la demande en insuline augmente.

L'accroissement de cette demande s'observe dans des situations physiologiques et physiopathologiques où il existe une diminution de l'efficacité biologique de l'insuline (insulino-résistance). Outre une anomalie de la sécrétion

des hormones pancréatiques (glucagon et insuline), une insuffisance du nombre de cellules des îlots de Langerhans et plus particulièrement des cellules bêta, peut également contribuer au défaut sécrétoire et donc à l'installation de l'hyperglycémie chez les patients diabétiques de type I et II (Klöppel G. et al., *Surv. Synth. Path. Res.* (1985), 4 : 110125). Plusieurs études réalisées sur des modèles animaux de diabète montrent que le terrain génétique est un paramètre important de la croissance des cellules bêta (Andersson A., *Diabetologia* (1983); 25 : 269-272 ; Swenne I., *Diabetes*, (1984), 32 : 14-19).

10 Au cours du diabète, trois stades sont distingués dans l'évolution :

- ne nécessitant pas d'insuline
- nécessitant de l'insuline
- insuline nécessaire pour la survie

15 La séparation de la description des types de diabètes et de leurs stades évolutifs présente l'intérêt d'éviter d'assimiler diabète insulino-dépendant et diabète traité à l'insuline. Toutefois, on distingue classiquement, pour le diabète non-insulino-dépendant, un stade précoce et un stade tardif relatif à la durée et la gravité de l'état diabétique.

20 Le principal traitement du diabète de type I, consiste en l'injection d'insuline par voie sous-cutanée. La manifestation clinique du diabète est toujours précédée par une période asymptomatique plus ou moins longue et appelée prédiabète pendant laquelle des organes peuvent toutefois être atteints bien avant que le diabète ne soit diagnostiqué.

25 En 2002, l'American Diabetes Association a suggéré une nouvelle définition du prédiabète, à savoir un état caractérisé par des concentrations de glucose sanguins plus élevés que la normale, mais inférieurs à celles correspondant aux critères pré-définis du diabète. Un équilibre glycémique normal se caractérise par une glycémie à jeun inférieure à 1,10 g/l et une glycémie après les repas inférieure à 1,40 g/l. Si la glycémie à jeun est de 1,26
30 g/l ou plus et/ou augmente jusqu'à plus de 2 g/l après les repas, le diabète est diagnostiqué.

Plus spécifiquement, l'état prédiabétique correspondant au diabète de type I peut être identifié par la présence de marqueurs immunologiques, tels que ceux décrits par Buysschaert et al., Louvain Méd. 119, S251-S258, 2000, incluant notamment les auto-anticorps anti-îlots (ICA), anti-décarboxylase de l'acide glutamique (GAD), anti-tyrosine phosphatase (IA-2), anti-(pro)insuline (AIA), ou encore les anticorps anti-carboxypeptidase H, anti-64kD, anti-protéine de choc thermique.

L'état de prédiabète de type II, se caractérise principalement par une disparition du pic précocé de la sécrétion d'insuline ayant pour conséquence une intolérance au glucose (aussi appelée IGT, pour « impaired glucose tolerance ») ou une glycémie à jeun altérée (aussi appelée IFG pour « impaired fasting glucose »).

Il n'existe pas de médicament permettant de prévenir efficacement le diabète. Il est donc souhaitable de mettre à disposition de nouvelles voies de prévention et/ou traitement du prédiabète ou du diabète. Le principal traitement du diabète de type I consiste en l'injection d'insuline par voie sous-cutanée. Pour le diabète de type II, il est légitime de proposer un traitement médicamenteux lorsque le taux d'hémoglobine glyquée (A1c) demeure supérieur à 7% après 3 à 6 mois des seules mesures hygiéno-diététiques. Il est nécessaire de le faire si l'A1c demeure supérieure à 8% (Nathan, N.E.J.M., (2002), 17 : 1342-1349). Le diabète de type II se traite généralement à l'aide de médicaments actifs par voie orale. Bien que de nombreux antidiabétiques oraux soient aujourd'hui disponibles, aucun d'entre eux ne permet d'atteindre une normalisation des paramètres du contrôle glycémique. Les complications diabétiques associées à l'hyperglycémie apparaissent inéluctablement. La principale faiblesse de ces médicaments est qu'ils ne s'adressent qu'à un seul défaut à la fois soit l'insulinorésistance (thiazolidinediones, biguanides) soit l'insulinosécrétion (sulfonyles, glinides, etc.). De plus, aucun médicament capable d'augmenter le nombre et la fonctionnalité des cellules des îlots de Langerhans n'est disponible à ce jour. Enfin, certains présentent des effets indésirables non négligeables. Les sulfonyles en particulier présentent un risque d'hypoglycémie important imposant que la posologie (doses et rythme

d'administration) de ces médicaments soit scrupuleusement définie et respectée en fonction de chaque patient. La correction simultanée des deux défauts cités ci-dessus sans risques d'hypoglycémie associée constituerait une avancée de tout premier ordre dans le traitement du diabète de type II et de ses complications. La prévention du risque cardiovasculaire associé qui représente une des complications majeures apporterait également un bénéfice important pour le patient diabétique.

L'intégrité de la fonction pancréatique et hépatique étant au cœur de la pathologie diabétique dans la présente invention, les inventeurs se sont intéressés à une voie métabolique, à savoir le métabolisme du tryptophane. Le tryptophane est un acide aminé dont l'implication dans le contrôle du métabolisme glucidique a été précédemment rapportée (Tsiolakis D. et V. Marks, *Horm. Metabol. Res.*, 16, (1964), 226-229). Sa métabolisation complexe par la voie de la kynurénine conduit à la production de NAD⁺. Certains des métabolites intermédiaires ont également été décrits comme pouvant intervenir dans le contrôle glycémique (Connick J. and Stone, *Medical hypothesis*, 18, (1985), 371-376) et en particulier dans les mécanismes de contrôle de la production hépatique de glucose ("*Effect of Tryptophane and Its Metabolites On GNG In Mammalian Tissues*", Pogson et al., 1975) et/ou de la sécrétion et la synthèse d'insuline (Noto Y. et Okamoto, *Acta Diabet. Lat.*, 15, (1978), 273-282 ; Rogers et Evangelista, *Proc. Soc. Exp.*, 178, (1985), 275-278). Parmi les métabolites actifs de cette voie, on trouve le tryptophane lui même, la kynurénine et l'acide kynurénique. La concentration de ces métabolites est contrôlée par trois enzymes : la kynurénine-3-hydroxylase, la kynuréninase et la kynurénine-amino-transférase. L'implication de la kynurénine-amino-transférase a été également suspectée dans la physiopathologie de l'hypertension du rat SHR (*Spontaneously Hypertensive Rat* ; Kwok et al., JBC, 35779-35782, septembre 2002) par ailleurs insulino-résistant. Pour autant, l'action conjointe sur la production hépatique de glucose et sur la sécrétion d'insuline en réponse au glucose de ces métabolites n'a pas été démontrée dans l'art antérieur. En particulier, il n'a pas été démontré que certains de ces métabolites pouvaient restaurer une réponse physiologique au glucose, de la sécrétion des hormones

pancréatiques (insuline et glucagon) chez l'animal rendu diabétique par injection de streptozotocine, ni qu'ils pouvaient moduler le nombre de cellules des îlots de Langerhans ce qui permettrait de corriger le défaut d'insulinosécrétion sans engendrer de risque d'hypoglycémie.

5

Il est bien décrit dans l'art antérieur que certains métabolites de la voie de la kynurénine, tels l'acide quinolinique et l'acide kynurénique agissent comme neurotoxique et neuroprotectant respectivement au niveau du système nerveux. Ces effets sont reliés à leur capacité de modulation des récepteurs et des transporteurs du glutamate et/ou des récepteurs nicotiniques (Schwarcz R. et Pellicciardi R., JPET, 303, (2002), 1-10 ; Stone et Darlington, *Nature Reviews*, 1, (2002), 609-620). La présence de récepteurs et de transporteurs du glutamate est décrite dans l'art antérieur au niveau du pancréas ainsi que leur implication dans la sécrétion d'hormone pancréatique (Weaver C. et al., *J. Biol. Chem.*, 271, (1996), 12977-12984), mais il n'a pas été démontré que ces récepteurs du glutamate sont contrôlés par les métabolites de la kynurénine dans cet organe.

Les recherches conduites dans le but de répondre aux objectifs de la présente invention ont permis de mettre en évidence, et de manière surprenante, que la modulation du métabolisme du tryptophane dans la voie de la kynurénine par l'inhibition de la kynurénine-3-hydroxylase au niveau pancréatique, permet l'augmentation du nombre de cellules des îlots de Langerhans, et joue donc un rôle important, notamment dans la prévention et le traitement des maladies dans le domaine du diabète, de ses complications et/ou de ses pathologies associées (obésité, hypertension, etc.).

Un des objectifs de la présente invention consiste par conséquent à fournir de nouveaux moyens thérapeutiques possédant une activité curative et/ou préventive pour le diabète, ses complications et/ou les pathologies associées, par augmentation du nombre de cellules des îlots de Langerhans, et qui s'affranchissent du risque d'hypoglycémie.

La présente invention propose également, comme autre objectif, un procédé de traitement du diabète permettant d'éviter les effets secondaires et notamment d'hypoglycémies, le dit procédé mettant en œuvre des moyens thérapeutiques dont le mécanisme d'action, pour ce type de pathologie n'est pas décrit ni suggéré dans l'art antérieur.

On connaît (voir les brevets US 6,048,896 et US 6,323,240) certains composés possédant une activité inhibitrice de la kynurénine-3-hydroxylase utiles dans le traitement de maladies neurodégénératives, dont des maladies du système nerveux central, des scléroses et des rétinopathies associées au glaucome. De tels composés étaient déjà connus comme ayant des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires.

Les recherches conduites dans le but de répondre aux objectifs de la présente invention ont permis de mettre en évidence, et de manière surprenante, que l'inhibition de la kynurénine-3-hydroxylase joue un rôle important dans la prévention et le traitement des maladies dans le domaine du diabète, en particulier du diabète non insulino-dépendant, de ses complications et/ou de ses pathologies associées.

Il a ainsi été découvert que les composés possédant une activité inhibitrice de la kynurénine-3-hydroxylase augmentent le nombre de cellules des îlots de Langerhans et sont utiles notamment dans la prévention et le traitement du diabète, ses complications et/ou des pathologies associées.

Les présents inventeurs ont maintenant découvert de façon tout à fait inattendue, que les inhibiteurs de la kynurénine-3-hydroxylase présentent une activité vis-à-vis des cellules β du pancréas.

En effet, selon la présente invention, les inhibiteurs de la kynurénine-3-hydroxylase augmentent le nombre de cellules des îlots de Langerhans et en particulier les cellules bêta.

L'utilisation d'inhibiteurs de la kynurénine-3-hydroxylase devrait donc permettre de compenser la diminution du nombre de cellules des îlots du

pancréas au cours de l'état diabétique en plus de leur effet sur la fonction des ces cellules.

Selon l'invention, les inhibiteurs de la kynurénine-3-hydroxylase
5 permettent donc de prévenir le diabète et ses effets.

Selon l'invention, les inhibiteurs de la kynurénine-3-hydroxylase
permettent donc de cibler spécifiquement le traitement de l'hyperglycémie en
fonction du type de diabète, de son degré d'avancement et/ou de la population
10 concernée.

Egalement, l'utilisation d'inhibiteurs de la kynurénine-3-hydroxylase
permet d'agir sélectivement sur l'augmentation du nombre de cellules des îlots
de Langerhans. Ceci permet donc de cibler sélectivement les patients
présentant une anomalie de sécrétion d'insuline des cellules des îlots de
15 Langerhans en réponse au glucose et/ou une altération de leur nombre.

En effet, l'utilisation d'inhibiteurs de la kynurénine-3-hydroxylase permet
de traiter et/ou prévenir le diabète insulino-dépendant, en augmentant la masse
des cellules des îlots de Langerhans sécrétrices d'insuline.

Plus particulièrement, les inhibiteurs de la kynurénine-3-hydroxylase
20 permettent de prévenir le diabète insulino-dépendant en augmentant le nombre
de cellules des îlots de Langerhans sécrétrices d'insuline, avant la déclaration
de la maladie, plus particulièrement pendant le prédiabète.

Egalement, l'utilisation d'inhibiteurs de la kynurénine-3-hydroxylase
25 permet de traiter et/ou de prévenir le diabète non-insulino-dépendant précoce,
en augmentant le nombre de cellules fonctionnelles. Ceci est particulièrement
avantageux dans la mesure où cette utilisation permet d'éviter l'augmentation
de cellules bêta non fonctionnelles et la diminution de la masse des cellules
bêta respectivement au dessus et en dessous de la valeur normale, ce qui
30 permet donc d'éviter avantageusement l'apparition du diabète, ses symptômes
et/ou ses complications.

Egalement, l'utilisation d'inhibiteurs de la kynurénine-3-hydroxylase permet de traiter et/ou de prévenir le diabète non-insulinodépendant à un stade avancé, dit tardif, en remplaçant les cellules bêta non fonctionnelles par des cellules bêta fonctionnelles.

5 Egalement, l'utilisation d'inhibiteurs de la kynurénine-3-hydroxylase permet de traiter et/ou de prévenir le diabète non-insulinodépendant tardif en régénérant le nombre des cellules bêta, à la suite de la défaillance et/ou diminution du nombre des cellules bêta.

10 Selon l'invention, les inhibiteurs de la kynurénine-3-hydroxylase peuvent être administrés par voie orale, en monothérapie pour prévenir et/ou traiter le diabète non-insulinodépendant.

15 Selon l'invention, les inhibiteurs de la kynurénine-3-hydroxylase peuvent être utilisés pour traiter in vitro des cellules souches du pancréas ; les dites cellules traitées pouvant être transplantées chez un patient pour prévenir et/ou traiter le diabète non-insulinodépendant.

20 Selon l'invention, les inhibiteurs de la kynurénine-3-hydroxylase peuvent être utilisés pour traiter in vitro des cellules souches du pancréas ; les dites cellules traitées pouvant être transplantées chez un patient pour prévenir et/ou traiter le diabète insulinodépendant.

25 Selon l'invention, les inhibiteurs de la kynurénine-3-hydroxylase peuvent être administrés en combinaison avec un ou plusieurs agents permettant de diminuer la réponse immunitaire de l'organisme, pour prévenir et/ou traiter le diabète insulinodépendant.

30 Selon un premier objet, la présente invention concerne donc l'utilisation d'un inhibiteur de la kynurénine-3-hydroxylase pour la fabrication d'un médicament pour augmenter le nombre de cellules des îlots de Langerhans.

30 Selon un second objet, la présente invention concerne l'utilisation d'un inhibiteur de la kynurénine-3-hydroxylase pour la fabrication d'un médicament pour le traitement et/ou la prévention du diabète insulinodépendant.

Selon un autre objet, la présente invention concerne l'utilisation d'un inhibiteur de la kynurénine-3-hydroxylase pour la fabrication d'un médicament pour la prévention et/ou le traitement du prédiabète insulino-dépendant.

5

Selon un autre objet, la présente invention concerne l'utilisation d'un inhibiteur de la kynurénine-3-hydroxylase pour la fabrication d'un médicament pour la prévention du diabète non-insulino-dépendant.

10 Selon un autre objet, la présente invention concerne l'utilisation d'un inhibiteur de la kynurénine-3-hydroxylase pour la fabrication d'un médicament pour le traitement du diabète non-insulino-dépendant précoce.

Selon un autre objet, la présente invention concerne l'utilisation d'un inhibiteur de la kynurénine-3-hydroxylase pour la fabrication d'un médicament pour le traitement du diabète non-insulino-dépendant tardif.

15

Selon un autre objet, la présente invention concerne les compositions pharmaceutiques comprenant un inhibiteur de la kynurénine-3-hydroxylase en combinaison avec un ou plusieurs agents immunosuppresseurs.

20 Selon un autre objet, la présente invention concerne également l'utilisation d'un inhibiteur de la kynurénine-3-hydroxylase en combinaison avec un ou plusieurs agents immunosuppresseurs pour la fabrication d'un médicament pour prévenir et/ou traiter le diabète insulino-dépendant.

25 Selon un aspect préféré, la présente invention concerne l'une quelconque des utilisations citées ci-dessus chez un patient présentant une altération du nombre de cellules des îlots de Langerhans. De préférence, l'altération du nombre de cellules des îlots de Langerhans représente une diminution d'au moins 40% de nombre de cellules, plus préférentiellement une diminution entre
30 50% et 90%, encore plus préférentiellement entre 60 et 85%.

Selon un aspect préféré, la présente invention concerne l'une quelconque des utilisations citées ci-dessus chez un patient présentant des marqueurs immunologiques anti-cellules des îlots de Langerhans.

5 Selon un aspect préféré, la présente invention concerne l'une quelconque des utilisations citées ci-dessus chez un patient présentant tout facteur de risque de diabète.

10 Selon un aspect préféré, la présente invention concerne l'une quelconque des utilisations citées ci-dessus chez un patient présentant une insulino-résistance.

15 Selon un aspect préféré, la présente invention concerne l'une quelconque des utilisations citées ci-dessus chez un patient présentant des marqueurs tels que l'hémoglobine glyquée à des concentrations supérieures à 7%.

20 Selon un aspect préféré, la présente invention concerne l'une quelconque des utilisations citées ci-dessus chez un patient dont les cellules des îlots de Langerhans présentent une anomalie de sécrétion d'insuline en réponse au glucose.

25 Selon un aspect préféré, la présente invention concerne l'une quelconque des utilisations citées ci-dessus chez un patient présentant une hyperglycémie et une obésité associées.

 Selon un autre aspect, la présente invention concerne l'une quelconque des utilisations citées ci-dessus comprenant le traitement in vitro de cellules des îlots de Langerhans isolées par un inhibiteur de la kynurénine-3-hydroxylase.

30 Selon un autre objet, la présente invention concerne également la méthode de traitement in vitro de cellules des îlots de Langerhans isolées par un inhibiteur de la kynurénine-3-hydroxylase.

La culture et la transplantation desdites cellules des îlots de Langerhans peut notamment être effectuée par application ou adaptation des méthodes décrites par Docherty et al., *Current Opinion in Pharmacology* 2001, 1 :641-650.

5 Selon la présente invention, on entend par « prédiabète », un état caractérisé par un ou plusieurs des facteurs suivants : la présence de marqueurs immunologiques anti-cellules des îlots de Langerhans, une altération du nombre de cellules des îlots de Langerhans, la suppression du pic
10 précoce de la sécrétion d'insuline, une intolérance au glucose, une altération de la glycémie à jeun et/ou tout facteur de risque de diabète.

Selon l'invention, on entend par altération de la glycémie à jeun et/ou intolérance au glucose, une glycémie à jeun comprise entre 1,10 g/l et 1,26 g/l et une glycémie après les repas comprise entre 1,40 g/l et 2 g/l après les repas.

15

Selon l'invention, on entend par « marqueurs immunologiques anti-cellules des îlots de Langerhans », tout marqueur immunologique indiquant l'existence d'une réponse auto-immunitaire de l'organisme dirigée contre les marqueurs antigéniques des cellules des îlots de Langerhans de l'organisme. Ces
20 marqueurs incluent les auto-anticorps tels que ceux décrits par Buysschaert et al, *Louvain Méd.* 119, S251-S258, 2000. Ces anticorps sont choisis parmi les auto-anticorps anti-îlots (ICA), anti-décarboxylase de l'acide glutamique (GAD), anti-tyrosine phosphatase (IA-2), anti-(pro)insuline (AIA), ou encore les anticorps anti-carboxypeptidase H, anti-64kD, anti-protéine de choc thermique.

25

Selon l'invention, on entend par altération du nombre de cellules des îlots de Langerhans, une diminution d'au moins 40% du nombre de cellules. De préférence, l'altération du nombre de cellules des îlots de Langerhans représente une diminution d'au moins 40% de nombre de cellules, plus
30 préférentiellement une diminution entre 50% et 90%, encore plus préférentiellement entre 60 et 85%.

Selon l'invention, on entend par anomalie de sécrétion d'insuline en réponse au glucose toute altération de la capacité normale des cellules des îlots de Langerhans à sécréter de l'insuline en réponse au glucose.

5 Selon l'invention, on entend par « facteur de risque du diabète », tout affection liée directement ou indirectement à l'apparition de diabète. Ceux-ci comprennent notamment l'historique familial, le diabète gestationnel, la surcharge pondérale, l'obésité, l'exercice physique insuffisant, la pression artérielle élevée, un taux de triglycérides élevé, l'inflammation, l'hyperlipidémie,
10 etc.

Selon l'invention, on entend par « agent immunosuppresseur » tout agent physique (rayons X par exemple), chimique (azathioprine ou mercaptopurine par exemple) ou biologique (sérum anti-lymphocyte par exemple) permettant de
15 diminuer ou inhiber la stimulation d'une réponse immunitaire de l'organisme par un antigène.

Selon l'invention, on entend par « cellule des îlots de Langerhans » les cellules alpha, bêta, delta, PP mentionnées plus haut ; plus préférentiellement, les
20 cellules des îlots de Langerhans représentent les cellules bêta.

Il a été découvert, notamment, que les composés répondant à la formule générale (I) ou à la formule générale (II) décrits ci-après possèdent généralement une activité inhibitrice de la kynunérine-3-hydroxylase. Parmi les
25 composés décrits dans les formules (I) et (II), des familles de composés sont connues pour avoir une activité utile dans le traitement du diabète, et notamment les familles de composés correspondant à la demande WO-A-98/07681 ainsi que des familles correspondant à la demande EP-A-0 885 869. On préfère notamment les composés présentant une activité
30 inhibitrice de la kynunérine-3-hydroxylase sensible. Par "activité sensible", on entend toute activité d'inhibition de l'enzyme par le procédé de test *in vitro* ci-après défini, et permettant ainsi d'obtenir une action thérapeutique efficace sur

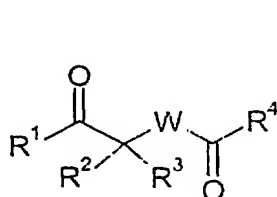
l'enzyme. Notamment, on préfère une activité enzymatique inférieure ou égale à 70% par rapport au contrôle ; avantageusement, inférieure ou égale à 50% ; et encore plus préférentiellement inférieure ou égale à 30%.

Il a ainsi été découvert que l'on peut utiliser, dans ces familles de composés, des composés qui se caractérisent par une activité inhibitrice de la kynunérine-3-hydroxylase pour obtenir un traitement ou des médicaments améliorés, ou ayant une visée différente, pour augmenter la masse des cellules bêta, notamment pour prévenir ou traiter le diabète, ainsi que les complications de ce diabète, par une voie nouvelle et présentant des avantages inattendus. Ils permettent aussi d'améliorer la prévention et le traitement du diabète, notamment non-insulinodépendant, par l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace à des patients ayant le besoin d'une inhibition de la 3-kynurénine-3-hydroxylase.

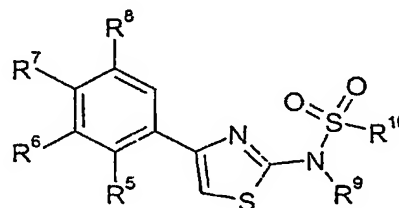
En particulier, les composés de la famille I_h s'avèrent être des inhibiteurs remarquables de la 3-kynurénine-3-hydroxylase et des agents permettant l'augmentation de la masse des cellules bêta, notamment à titre d'antidiabétiques.

La vérification de l'existence de l'activité inhibitrice de la kynunérine-3-hydroxylase peut être effectuée par tout moyen connu, et notamment, et de façon particulièrement simple, en soumettant le composé à un test *in vitro* qui sera défini ci-après.

Plus spécifiquement, les composés possédant une activité inhibitrice de la kynurénine-3-hydroxylase appartiennent à la formule générale (I) ou à la formule générale (II) suivantes :



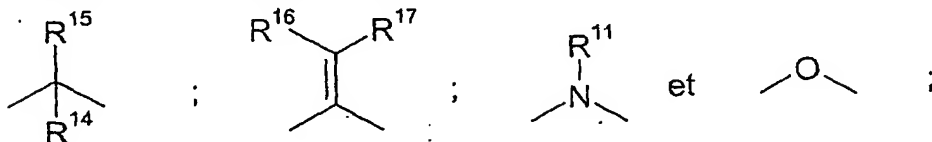
(I)



(II)

dans lesquelles :

- W représente un radical divalent choisi parmi les radicaux suivants :



- R¹ représente un radical choisi parmi alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, un radical hétérocyclique, un radical aryle et un radical hétéroaryle ;

- R² est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, et un radical hétérocyclique ;

- R³ est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, et un radical hétérocyclique ;

- R² et R³ pouvant également former ensemble un groupement =CR¹⁶R¹⁷ ; ou bien former ensemble, et avec l'atome de carbone qui les porte, un radical cycloalkyle ou un radical hétérocyclique ;

- R⁴ est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, hétéroaryloxy, -N(R¹²R^{12'}), -N(R¹²)OR¹³, alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, aryle, hétéroaryle et radical hétérocyclique ;

- R⁵, R⁶, R⁷ et R⁸, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, le radical nitro, cyano, hydroxy, trifluorométhyle, alkyle, alkoxy, cycloalkyle et aryle ;

les radicaux R⁵ et R⁶ d'une part ou, R⁶ et R⁷ d'autre part, peuvent également former ensemble et avec les atomes de carbone auxquels ils sont rattachés, un cycle benzénique, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène, le radical trifluorométhyle, cyano, nitro, un radical alkyle et un radical alkoxy ;

- R⁹ représente l'hydrogène ou un radical alkyle ;

- R^{10} est choisi parmi un radical alkyle, aryle et hétéroaryle ;
- R^{12} et $R^{12'}$, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, aryle et hétéroaryle ; ou bien R^{12} et $R^{12'}$ peuvent former ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe hétérocyclique mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, atome d'halogène, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, radical hétérocyclique et trifluorométhyle ;
- R^{13} est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, hétéroaryle, $-N(R^{12}R^{12'})$, et $-N(R^{12})OR^{13}$.
- R^{14} est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, cycloalkyle et radical hétérocyclique ;
 R^{14} peut également former avec R^2 une liaison, formant ainsi une double liaison entre les atomes de carbone portant respectivement les substituants R^{14} et R^2 ; ou bien R^{14} forme avec R^2 , et avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle comportant un total de 3, 4, 5, 6 ou 7 atomes de carbone, parmi lesquels 1, 2 ou 3 peut être remplacé par un atome choisi parmi azote, oxygène et soufre, le dit cycle pouvant comporter une ou plusieurs insaturations sous forme de double(s) liaison(s), et être éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi oxo, alkoxy, alkoxycarbonyle et alkylcarbonyloxy ;
- R^{15} est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, cycloalkyloxy, hétéroaryloxy, hétérocyclyloxy,

alkylthio, alcénylthio, alcynylthio, arylthio, cycloalkylthio, hétéroarylthio, hétérocyclylthio, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, et radical hétérocyclique ;

◦ R^{14} et R^{15} pouvant également former ensemble, et avec l'atome de carbone qui les porte, un radical cycloalkyle ou un radical hétérocyclique ;

5 ◦ R^{16} et R^{17} identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle et un radical hétérocyclique ; ou bien

◦ R^{16} et R^{17} forment ensemble, et avec l'atome de carbone qui les porte, un radical cycloalkyle ou un radical hétérocyclique ; et

10 ◦ R^{11} est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, cycloalkyle, et cycloalkylalkyle, et par tout groupement protecteur de fonction amine ;

ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

20

Les définitions suivantes précisent les natures des différents groupes et radicaux définis ci-dessus. Sauf indication contraire, ces définitions s'appliquent pour tous les termes de la présente invention ainsi explicités.

25 Le terme « atome d'halogène » désigne un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

Le terme « alkyle » désigne un radical alkyle linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques choisis parmi hydroxy, carboxy, cyano, nitro, $-N(R^{12}R^{12'})$, $-N(R^{12})OR^{13}$, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, radical hétérocyclique, alkyle, 30 alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, atome d'halogène, trifluorométhyle, thiol, $-SR^{13'}$, $-S(O)R^{13'}$ et $-S(O_2)R^{13'}$, avec $R^{13'}$ possédant la

même définition que R^{13} , l'hydrogène excepté. Les éventuels substituants du radical alkyle comportant de 1 à 14 atomes de carbone peuvent être identiques à ceux décrits ci-dessus.

Le terme « "alcényle » désigne un radical alcényle ayant une ou plusieurs doubles liaisons, le dit radical étant linéaire ou ramifié, et contenant de 2 à 6 atomes de carbone, est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques choisis parmi hydroxy, carboxy, cyano, nitro, $-N(R^{12}R^{12'})$, $-N(R^{12})OR^{13}$, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, radical hétérocyclique, alkyle, alcényle, *alcynyle*, alkoxy, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, atome d'halogène, trifluorométhyle, thiol, $-SR^{13'}$, $-S(O)R^{13'}$ et $-S(O_2)R^{13'}$, avec $R^{13'}$ possédant la même définition que R^{13} , l'hydrogène excepté.

Le terme « alcynyle » désigne un radical alcynyle ayant une ou plusieurs triples liaisons, le dit radical étant linéaire ou ramifié, et contenant de 2 à 6 atomes de carbone, est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques choisis parmi hydroxy, carboxy, cyano, nitro, $-N(R^{12}R^{12'})$, $-N(R^{12})OR^{13}$, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, radical hétérocyclique, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, atome d'halogène, trifluorométhyle, thiol, $-SR^{13'}$, $-S(O)R^{13'}$ et $-S(O_2)R^{13'}$, avec $R^{13'}$ possédant la même définition que R^{13} , l'hydrogène excepté.

Le terme « alkoxy » doit être compris comme « alkyle » + « oxy », où le terme alkyle est tel que défini ci-dessus. Les substituants du radical alkoxy sont identiques à ceux définis pour le radical alkyle.

Le terme « cycloalkyle », désigne un radical cycloalkyle, mono-, bi- ou tricyclique, ponté ou non, contenant de 3 à 13 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, carboxy, cyano, nitro, $-N(R^{12}R^{12'})$, $-N(R^{12})OR^{13}$, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, radical hétérocyclique, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, atome d'halogène, trifluorométhyle, thiol, $-SR^{13'}$, $-S(O)R^{13'}$ et $-S(O_2)R^{13'}$, avec $R^{13'}$ possédant la même définition que R^{13} , l'hydrogène excepté.

Le terme « cycloalcényle » désigne un radical cycloalkyle tel que défini ci-dessus et comportant au moins une double liaison.

Le terme « radical hétérocyclique » ou « hétérocyclyle » désigne un radical mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, carboxy, cyano, nitro, $-N(R^{12}R^{12'})$, $-N(R^{12})OR^{13}$, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, radical hétérocyclique, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, atome d'halogène, trifluorométhyle, thiol, $-SR^{13'}$, $-S(O)R^{13'}$ et $-S(O_2)R^{13'}$, avec $R^{13'}$ possédant la même définition que R^{13} , l'hydrogène excepté.

Le terme « aryle » désigne un radical aryle, mono-, bi- ou tricyclique, contenant de 6 à 14 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, carboxy, cyano, nitro, $-N(R^{12}R^{12'})$, $-N(R^{12})OR^{13}$, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, radical hétérocyclique, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, atome d'halogène, trifluorométhyle, thiol, $-SR^{13'}$, $-S(O)R^{13'}$ et $-S(O_2)R^{13'}$, avec $R^{13'}$ possédant la même définition que R^{13} , l'hydrogène excepté.

Le terme « hétéroaryle » désigne un radical hétéroaryle, mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, le dit radical hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, carboxy, cyano, nitro, $-N(R^{12}R^{12'})$, $-N(R^{12})OR^{13}$, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, radical hétérocyclique, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, atome d'halogène, trifluorométhyle, thiol, $-SR^{13'}$, $-S(O)R^{13'}$ et $-S(O_2)R^{13'}$, avec $R^{13'}$ possédant la même définition que R^{13} , l'hydrogène excepté.

Un radical aryle préféré est le radical phényle, le radical 1-naphtyle, 2-naphtyle ou fluorényle.

Parmi les radicaux alkyle et alkoxy substitués par un radical aryle, les radicaux benzyle, benzyloxy, phénéthyle, phényléthoxy, naphtylméthyle et naphtylméthoxy sont particulièrement préférés.

5 Parmi les radicaux cycloalkyle, le cyclopropyle, le cyclopentyle, le cyclohexyle, le radical adamantyle, les radicaux dérivés de la tétraline et de la décaline sont préférés.

Par radical hétéroaryle et hétérocyclique, on entend de préférence un radical pyridyle, furyle, thiényle, 1-quinolyle, 2-quinolyle, tétrahydrofuryle, tétrahydropyranyle, pyrrolyle, imidazolyle, pyrazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, morpholino, pipérazinyle, pipéridinyle, pyranyle, thiopyranyle, indanyle, benzothiényle ou benzofuryle.

Pour les composés de formule (I) et (II) présentées ci-dessus, le terme « isomère géométrique » signifie une isomérisation *cis / trans* ou *E / Z*. Plus
15 particulièrement, pour les composés de formule (I) et lorsque R¹⁴ forme avec R² une liaison, formant ainsi une double liaison entre les atomes de carbone portant respectivement les substituants R¹⁴ et R², cette double liaison peut être de configuration *E* ou *Z*. Ces isomères géométriques, purs ou non, seuls ou en mélange, font partie intégrante des composés de formule (I).

20 Le terme « isomère optique » regroupe toutes les formes d'isomères, seuls ou en mélanges, dues à la présence d'un ou plusieurs axes et/ou centre de symétrie dans la molécule, et conduisant à la rotation d'un faisceau de lumière polarisée. Le terme « isomère optique » comprend plus particulièrement les énantiomères et les diastéréoisomères, sous forme pure ou en mélange.

25 En particulier, pour les composés de formule (I), et lorsque les substituants R² et R³ d'une part, et/ou les substituants R¹⁶ et R¹⁷ d'autre part sont différents, les atomes de carbone portant ces paires de substituants sont asymétriques, et conduisent ainsi à des énantiomères et/ou des diastéréoisomères. Ces isomères optiques, purs ou non, seuls ou en mélange,
30 font partie intégrante des composés de formule (I).

Parmi les acides susceptibles de former des sels pharmaceutiquement acceptables avec les composés de formule (I) ou de formule (II) ci-dessus, on peut citer, à titre d'exemples non limitatifs, les acides chlorhydrique, phosphorique, sulfurique, tartrique, citrique, maléique, acétique, fumarique, alkylsulfonique et camphorique.

Parmi les bases susceptibles de former des sels pharmaceutiquement acceptables avec les composés de formule (I) ou de formule (II), ci-dessus on peut citer, à titre d'exemples non limitatifs, l'hydroxyde de sodium ou de potassium, la diéthylamine, la triéthylamine, l'éthanolamine, la diéthanolamine, l'arginine et la lysine.

Les composés de formules (I) et (II) ci-dessus comprennent également les pro-drogues de ces composés.

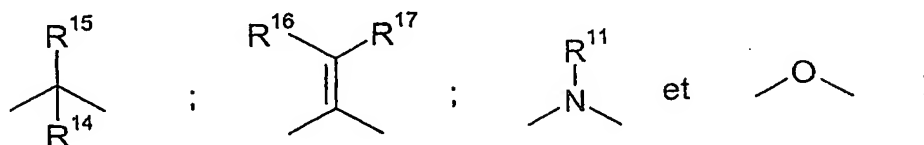
Par « pro-drogues », on entend des composés qui, une fois administrés chez le patient, sont transformés chimiquement et/ou biologiquement par l'organisme vivant, en composés de formules (I) ou (II).

Des exemples de pro-drogues de composés de formule (I) ci-dessus sont ceux pour lesquels R^4 représente un radical -OP, où P est un groupe partant, par exemple un reste d'un sucre comme le saccharose, pouvant ainsi conduire à des composés dans lesquels R^4 représente -OH. De telles pro-drogues sont incluses dans le champ de la présente invention.

Un grand nombre de composés de formules (I) et (II) définis ci-dessus sont connus, notamment par les publications de brevets et de demandes de brevets US 6,048,896, US 6,323,240, EP 0 885 869 et US 5,877,193. Ces publications fournissent les procédés de préparation de ces différents composés, procédés auxquels l'homme du métier pourra se référer, ou qu'il pourra adapter, pour synthétiser l'ensemble des composés de formules (I) et (II).

Selon une variante de la présente invention, on préfère les composés de formule (I) possédant les caractéristiques suivantes prises séparément ou en combinaison :

- W représente un radical divalent choisi parmi les radicaux suivants :



- R¹ représente un radical choisi parmi alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, cycloalkyle, cycloalcényle, un radical hétérocyclique, un radical aryle et un radical hétéroaryle ;

- R² est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alkoxy, alkylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle et aryle ;

- R³ est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, alkyle, alcényle, alkoxy, alkylthio et aryle ;

- R² et R³ pouvant également former ensemble un groupement =CR¹⁶R¹⁷ ;

- R⁴ est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, hétéroaryloxy, -N(R¹²R^{12'}), -N(R¹²)OR¹³, alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, cycloalkyle, cycloalcényle, aryle, hétéroaryle et radical hétérocyclique ;

- R¹² et R^{12'}, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, aryle et hétéroaryle ;

- R¹³ est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, -N(R¹²R^{12'}), et -N(R¹²)OR¹³ ;

- R¹⁴ est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alkoxy, alkylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, aryle et arylalkyle ;

R¹⁴ peut également former avec R² une liaison, formant ainsi une double liaison entre les atomes de carbone portant respectivement les substituants R¹⁴ et R² ; ou bien R¹⁴ forme avec R², et avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle comportant un total de 3, 4, 5 ou 6 atomes de carbone, parmi lesquels 1,

2 ou 3 peut être remplacé par un atome choisi parmi azote et oxygène, le dit cycle pouvant comporter une ou plusieurs insaturations sous forme de double(s) liaison(s), et être éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi oxo, alkoxy, alkoxy-carbonyle et alkylcarbonyloxy ;

- R^{15} est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alkylcarbonyle, alkoxy-carbonyle, alkoxy, alkylthio et aryle ;

- R^{16} est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle et aryle ;

- R^{17} représente l'atome d'hydrogène ; et

- R^{11} est choisi parmi l'hydrogène et par tout groupement protecteur de fonction amine ;

ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

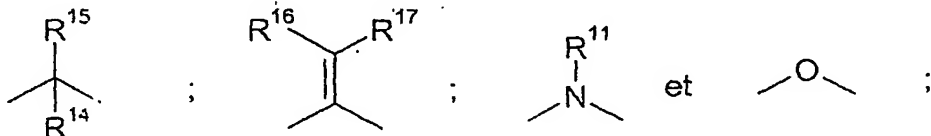
et leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

20

Selon une autre variante de la présente invention, celle-ci concerne l'utilisation de composés de formule (Ia) à titre inhibiteur de la kynurénine-3-hydroxylase dans l'une quelconque des utilisations selon l'invention précitées. Ces composés de formule (Ia) possèdent la structure générale (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle :

25

- W représente un radical divalent choisi parmi les radicaux suivants :



- R^1 représente un radical choisi parmi alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle,

alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, un radical hétérocyclique, un radical aryle et un radical hétéroaryle ;

• R^2 est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, et un radical hétérocyclique ;

• R^3 est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, et un radical hétérocyclique ;

• R^2 et R^3 pouvant également former ensemble un groupement $=CR^{16}R^{17}$, ou bien former ensemble, et avec l'atome de carbone qui les porte, un radical cycloalkyle ou un radical hétérocyclique ;

• R^4 est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, hétéroaryloxy, $-N(R^{12}R^{12'})$, $-N(R^{12})OR^{13}$, alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, aryle, hétéroaryle et radical hétérocyclique ;

• R^{12} et $R^{12'}$, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, aryle et hétéroaryle ; ou bien R^{12} et $R^{12'}$ peuvent former ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe hétérocyclique mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, atome d'halogène, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, radical hétérocyclique et trifluorométhyle ;

• R^{13} est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, hétéroaryle, $-N(R^{12}R^{12'})$, et $-N(R^{12})OR^{13}$;

• R^{14} est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, cycloalkyle et radical

hétérocyclique ;

R^{14} peut également former avec R^2 une liaison, formant ainsi une double liaison entre les atomes de carbone portant respectivement les substituants R^{14} et R^2 ; ou bien R^{14} forme avec R^2 , et avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle comportant un total de 3, 4, 5, 6 ou 7 atomes de carbone, parmi lesquels 1, 2 ou 3 peut être remplacé par un atome choisi parmi azote, oxygène et soufre, le dit cycle pouvant comporter une ou plusieurs insaturations sous forme de double(s) liaison(s), et être éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi oxo, alkoxy, alkoxycarbonyle et alkylcarbonyloxy ;

- R^{15} est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, cycloalkyloxy, hétéroaryloxy, hétérocyclyloxy, alkylthio, alcénylthio, alcynylthio, arylthio, cycloalkylthio, hétéroarylthio, hétérocyclylthio, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, et radical hétérocyclique ;

- R^{14} et R^{15} pouvant également former ensemble, et avec l'atome de carbone qui les porte, un radical cycloalkyle ou un radical hétérocyclique ;

- R^{16} et R^{17} identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle et un radical hétérocyclique ; ou bien R^{16} et R^{17} forment ensemble, et avec l'atome de carbone qui les porte, un radical cycloalkyle ou un radical hétérocyclique ; et

- R^{11} est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, cycloalkyle, et cycloalkylalkyle, et par tout groupement protecteur de fonction amine ;

avec la restriction que lorsque R^3 , R^2 et R^{14} représentent chacun l'hydrogène, alors R^{15} est différent d'un radical alkyle, éventuellement substitué par aryle, hétéroaryle, cycloalkyle et radical hétérocyclique ;

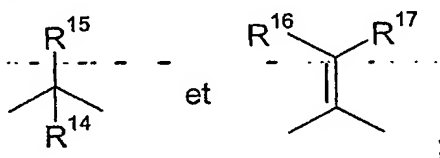
ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

5 Parmi les composés (Ia) définis ci-dessus, on préférera en outre les composés de la famille (Ib) appartenant à la formule (I) dans laquelle :

- W représente un radical divalent choisi parmi les radicaux :



- R¹ représente un radical phényle, éventuellement substitué par 1, 2 ou 3 groupements choisis parmi cyano, nitro, phényle, benzyle, alkyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alcynyle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alkoxy, thiol -SR^{13'}, -S(O)R^{13'} et -S(O₂)R^{13'}, et atome d'halogène ;

- R² est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, alkyle, éventuellement substitué, en particulier benzyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alkoxy, alkylthio et phényle ;

- R³ est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, alkyle, éventuellement substitué, en particulier benzyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alkoxy, alkylthio et phényle ;

- R² et R³ pouvant également former ensemble un groupement =CR¹⁶R¹⁷ ;

- R⁴ est choisi parmi hydroxy, alkoxy, éventuellement substitué, en particulier benzyloxy, alcényloxy comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alcynyloxy comportant de 2 à 4 atomes de carbone, phénoxy, -N(R¹²R^{12'}) et -N(R¹²)OR¹³ ;

- R¹² et R^{12'}, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, éventuellement substitué, en particulier benzyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alcynyle comportant de 2 à 4 atomes de carbone et phényle ;

- R^{13} est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, éventuellement substitué, en particulier benzyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alcynyle comportant de 2 à 4 atomes de carbone et phényle ;
 - $R^{13'}$ est choisi parmi un radical alkyle, éventuellement substitué, en particulier benzyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alcynyle comportant de 2 à 4 atomes de carbone et phényle, et $-N(R^{12}R^{12'})$;
 - R^{14} est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, alkyle, éventuellement substitué, en particulier benzyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alkoxy, alkylthio et phényle ;
- 10 R^{14} peut également former avec R^2 une liaison, formant ainsi une double liaison entre les atomes de carbone portant respectivement les substituants R^{14} et R^2 ;
- R^{15} est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, alkyle, éventuellement substitué, en particulier benzyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alkoxy, alkylthio et phényle ;
 - 15 • R^{16} est choisi parmi l'hydrogène, l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, alkyle, éventuellement substitué, en particulier benzyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alkoxy, alkylthio et phényle ; et
 - R^{17} représente l'atome d'hydrogène ;
- avec la restriction que lorsque R^3 , R^2 et R^{14} représentent chacun
- 20 l'hydrogène, alors R^{15} est différent d'un radical alkyle, éventuellement substitué par aryle, hétéroaryle, cycloalkyle et radical hétérocyclique ;
- ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;
- les solvates et les hydrates de ces composés ;
- 25 ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

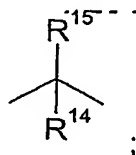
Dans une grande majorité, les composés (Ib) définis ci-dessus présentent

30 une activité inhibitrice de la kynurénine-3-hydroxylase tout à fait intéressante.

De ce fait, ces composés sont tout particulièrement préférés et simples à mettre en œuvre pour l'une quelconque des utilisations selon l'invention précitées.

Selon une autre variante de l'invention, celle-ci concerne l'utilisation de composés de la famille (Ic) à titre inhibiteur de la kynurénine-3-hydroxylase dans l'une quelconque des utilisations selon l'invention précitées. Ces composés de la famille (Ic) possèdent la structure générale (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle :

- W représente le radical divalent :



- R^1 représente un radical choisi parmi alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, un radical hétérocyclique, un radical aryle et un radical hétéroaryle ;
- R^2 représente l'hydrogène ;
- R^3 représente l'hydrogène ;
- R^4 est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, hétéroaryloxy, $-\text{N}(\text{R}^{12}\text{R}^{12'})$, et $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{OR}^{13}$;
- R^{12} et $\text{R}^{12'}$, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, aryle et hétéroaryle ; ou bien R^{12} et $\text{R}^{12'}$ peuvent former ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe hétérocyclique mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, atome d'halogène, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, radical hétérocyclique et trifluorométhyle ;

- R^{13} est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, hétéroaryle, $-N(R^{12}R^{12'})$, et $-N(R^{12})OR^{13}$.

- R^{14} représente l'hydrogène ;

- R^{15} représente l'hydrogène ;

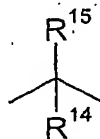
5 ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceu-
10 tiquement acceptables de ces composés.

Selon une autre variante, l'invention concerne l'utilisation de composés de la famille (Id) à titre inhibiteur de la kynurénine-3-hydroxylase dans l'une quelconque des utilisations selon l'invention précitées, lesdits composés (Id) possédant la structure générale (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle :

- W représente le radical divalent :



- R^1 représente un radical choisi parmi alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, un radical hétérocyclique, un radical aryle et un radical hétéroaryle ;

- R^2 représente l'hydrogène ;

- R^3 représente l'hydrogène ;

- R^4 est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, hétéroaryloxy, $-N(R^{12}R^{12'})$, et $-N(R^{12})OR^{13}$;

- R^{12} et $R^{12'}$, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, aryle et hétéroaryle ; ou bien R^{12} et $R^{12'}$ peuvent former ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe

hétérocyclique mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons et étant éventuellement substitué

5 par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, atome d'halogène, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, radical hétérocyclique et trifluorométhyle ;

- R^{13} est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, hétéroaryle, $-N(R^{12}R^{12'})$, et $-N(R^{12})OR^{13}$.

10 ◦ R^{14} représente l'hydrogène ; et

- R^{15} est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, cycloalkyloxy, hétéroaryloxy et hétérocyclyloxy ;

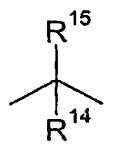
ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

15 les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

20 Un autre groupe préféré de composés est constitué par les composés de la famille (Ie), à titre inhibiteur de la kynurénine-3-hydroxylase dans l'une quelconque des utilisations selon l'invention précitées, lesdits composés (Ie) appartenant à la formule générale (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle :

- W représente le radical divalent :



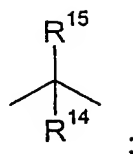
25

- R^1 représente un radical choisi parmi alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, un radical hétérocyclique, un radical aryle et un radical hétéroaryle ;

- R^2 et R^{14} forment ensemble une liaison, formant ainsi une double liaison entre les atomes de carbone portant respectivement R^2 et R^{14} ;
- R^3 représente l'hydrogène ;
- R^4 est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, 5 hétéroaryloxy, $-N(R^{12}R^{12'})$, et $-N(R^{12})OR^{13}$;
 - R^{12} et $R^{12'}$, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, aryle et hétéroaryle ; ou bien R^{12} et $R^{12'}$ peuvent former ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe 10 hétérocyclique mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi 15 hydroxy, atome d'halogène, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, radical hétérocyclique et trifluorométhyle ;
 - R^{13} est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, hétéroaryle, $-N(R^{12}R^{12'})$, et $-N(R^{12})OR^{13}$; et
 - R^{15} représente l'hydrogène ;
- 20 ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;
les solvates et les hydrates de ces composés ;
ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues 25 pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

Selon une autre variante de la présente invention, celle-ci concerne l'utilisation de composés de la famille (If) à titre inhibiteur de la kynurénine-3-hydroxylase dans l'une quelconque des utilisations selon 30 l'invention précitées, lesdits composés (If) appartenant à la formule générale (I) telle que définie ci-dessus et dans laquelle :

- W représente le radical divalent :



- R¹ représente un radical choisi parmi alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, un radical hétérocyclique, un radical aryle et un radical hétéroaryle ;
 - R² et R¹⁴ forment ensemble une liaison, formant ainsi une double liaison entre les atomes de carbone portant respectivement R² et R¹⁴ ;
 - R³ représente l'hydrogène ;
 - R⁴ est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, hétéroaryloxy, -N(R¹²R^{12'}), et -N(R¹²)OR¹³ ;
 - R¹² et R^{12'}, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, aryle et hétéroaryle ; ou bien R¹² et R^{12'} peuvent former ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe hétérocyclique mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, atome d'halogène, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, radical hétérocyclique et trifluorométhyle ;
 - R¹³ est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, hétéroaryle, -N(R¹²R^{12'}), et -N(R¹²)OR¹³ ; et
 - R¹⁵ est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, cycloalkyloxy, hétéroaryloxy et hétérocyclyloxy ;
- ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;
- les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

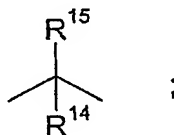
5 Parmi les composés de formule générale (I), et selon une autre variante de l'invention, les composés sont choisis parmi la famille des composés (Ig) constituée par :

- l'acide 4-(4'-méthylcyclohexyl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-hydroxy-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- 10 - l'acide 2-méthoxy-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-hydroxy-3-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-hydroxy-3-phényl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-hydroxy-3-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- 15 - l'acide 2-méthyl-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-chloro-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-chloro-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-fluoro-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-fluoro-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- 20 - l'acide 2-thiométhyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-méthylaldéhyde-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-phényl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 3-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- 25 - l'acide 3-phényl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 3-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- le (R,S)-2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoate de méthyle ;
- le (R,S)-2-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoate de méthyle ;
- l'acide 4-(3'-fluorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- 30 - l'acide 4-(3'-chlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide 4-(3'-nitrophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide 4-(3'-fluoro-4'-méthoxyphényl)-4-oxo-2-buténoïque ;

- l'acide 2-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
 - l'acide 3-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
 - l'acide 3-phényl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
 - l'acide 3-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
 - 5 - l'acide 2,3-diméthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
 - l'acide 2-hydroxy-4-(3'-chlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
 - l'acide 2-hydroxy-4-(3'-fluorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
 - l'acide 2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
 - l'acide 2-hydroxy-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ; et de
 - 10 - l'acide 2-hydroxy-4-(3'-chloro-4'-méthoxyphényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;
- les solvates et les hydrates de ces composés ;
- ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base,
- 15 pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

Selon une autre variante de l'invention, on définit une famille de composés (Ih) possédant la structure générale (I) précitée et pour laquelle :

- 20 • W représente le radical divalent :



- R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{12} , $R^{12'}$, R^{13} et R^{14} sont tels que définis précédemment ; et
 - R^{15} est choisi parmi un radical thiol, alkylthio, alcénylthio, alcynylthio, arylthio, cycloalkylthio, hétéroarylthio et hétérocyclylthio ;
 - 25 avec la restriction que lorsque R^2 , R^3 et R^{14} représentent chacun l'hydrogène, alors R^{15} ne peut représenter un radical thiol ou alkylthio ;
- ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

5

Les composés de la famille (Ih) forment un aspect particulièrement préféré de la présente invention. Les composés de la famille (Ih) possèdent des propriétés hypoglycémiantes tout à fait remarquables et à ce titre sont utiles à titre inhibiteur de la kynurénine-3-hydroxylase dans l'une quelconque des utilisations selon l'invention précitées.

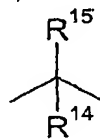
10

En outre, les composés de la famille (Ih) présentent une inhibition de l'activité kynurénine-3-hydroxylase pouvant être reliée à l'effet sur l'augmentation de la masse des cellules bêta observée, notamment dans le diabète.

15

Une sous-famille préférée des composés de la famille (Ih) est constituée par les composés de la famille (Ii) appartenant à la formule générale (I) dans laquelle :

- W représente le radical divalent :



20

- R^1 représente un radical aryle ;
- R^2 représente l'hydrogène, ou forme avec R^{14} une liaison ;
- R^3 représente l'hydrogène ;
- R^4 est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, hétéroaryloxy, $-N(R^{12}R^{12'})$, et $-N(R^{12})OR^{13}$;

25

• R^{12} et $R^{12'}$, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, aryle et hétéroaryle ; ou bien R^{12} et $R^{12'}$ peuvent former ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe

hétérocyclique mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons et étant éventuellement substitué

5 par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, atome d'halogène, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, radical hétérocyclique et trifluorométhyle ;

- R^{13} est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, hétéroaryle, $-N(R^{12}R^{12'})$, et $-N(R^{12})OR^{13}$.

10 • R^{14} représente l'hydrogène, ou forme avec R^2 une liaison ; et

- R^{15} représente un radical arylthio ;

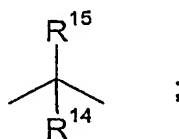
ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

15 ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

20 Parmi les composés de la famille (Ii), on préfère en outre les composés de la famille (Ij) répondant à la formule générale (I) et dans laquelle :

- W représente le radical divalent :



- R^1 représente un radical phényle ;

- R^2 représente l'hydrogène ;

25 • R^3 représente l'hydrogène ;

- R^4 est choisi parmi hydroxy et un radical alkoxy ;

- R^{14} représente l'hydrogène ; et

- R^{15} représente un radical phénylthio ;

ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

À titre d'illustration, des exemples de composés de la famille (Ih) sont :

- composé lh-1 :
10 l'acide 2-(2'-naphtylthio)-4-phényl-4-oxobutanoïque ;
- composé lh-2 :
l'acide 2-phénylthio-4-phényl-4-oxobutanoïque ;
- composé lh-3 :
l'acide 2-(4'-fluorophénylthio)-4-phényl-4-oxobutanoïque ;
- 15 ◦ composé lh-4 :
l'acide 2-(4'-chlorophénylthio)-4-phényl-4-oxobutanoïque ;
- composé lh-5 :
l'acide 2-(4'-méthylphénylthio)-4-phényl-4-oxobutanoïque ;
- composé lh-6 :
20 l'acide 2-(4'-méthoxyphénylthio)-4-phényl-4-oxobutanoïque ;
- composé lh-7 :
l'acide 2-cyclohexylthio-4-phényl-4-oxobutanoïque ;
- composé lh-8 :
l'acide 2-benzylthio-4-phényl-4-oxobutanoïque ;
- 25 ◦ composé lh-9 :
2-phénylthio-4-phényl-4-oxobutanoate d'éthyle ;
- composé lh-10 :
2-(4'-fluorophénylthio)-4-phényl-4-oxobutanoate d'éthyle ;
- composé lh-11 :
30 2-(4'-chlorophénylthio)-4-phényl-4-oxobutanotate d'éthyle ;

- composé lh-12 :
2-(4'-méthylphénylthio)-4-phényl-4-oxobutanoate d'éthyle ;
- composé lh-13 :
2-(4'-méthoxyphénylthio)-4-phényl-4-oxobutanoate d'éthyle ;
- 5 ◦ composé lh-14 :
2-(2'-naphtylthio)-4-phényl-4-oxobutanoate d'éthyle ;
- composé lh-15 :
2-cyclohexylthio-4-phényl-4-oxobutanoate d'éthyle ;
- 10 ◦ composé lh-16 :
2-benzylthio-4-phényl-4-oxobutanoate d'éthyle ;
- composé lh-17 :
acide 2-phénylthio-4-(4'-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque ;
- composé lh-18 :
acide 2-(4'-fluorophénylthio)-4-(4'-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque ;
- 15 ◦ composé lh-19 :
acide 2-(4'-chlorophénylthio)-4-(4'-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque ;
- composé lh-20 :
acide 2-(4'-méthylphénylthio)-4-(4'-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque ;
- composé lh-21 :
20 acide 2-(4'-méthoxyphénylthio)-4-(4'-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque ;
- composé lh-22 :
acide 2-(2'-naphtylthio)-4-(4'-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque ;
- composé lh-23 :
acide 2-cyclohexylthio-4-(4'-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque ;
- 25 ◦ composé lh-24 :
acide 2-benzylthio-4-(4'-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque ;
- composé lh-25 :
acide 2-phénylthio-4-(4'-chlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- composé lh-26 :
30 acide 2-(4'-fluorophénylthio)-4-(4'-chlorophényl)-4-oxobutanoïque ;

◦ composé lh-27 :

acide 2-(4'-chlorophényl)-4-(4'-chlorophényl)-4-oxobutanoïque ;

◦ composé lh-28 :

acide 2-(4'-méthylphénylthio)-4-(4'-chlorophényl)-4-oxobutanoïque ;

5 ◦ composé lh-29 :

acide 2-(4'-méthoxyphénylthio)-4-(4'-chlorophényl)-4-oxobutanoïque ;

◦ composé lh-30 :

acide 2-(2'-naphtylthio)-4-(4'-chlorophényl)-4-oxobutanoïque,

ainsi que l'acide 2-carboxyméthylthio-4-phényl-4-oxobutanoïque (f),

10 ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues
15 pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

De façon inattendue, il a été découvert que les composés de formule (I) selon les variantes décrites ci-dessus présentent une activité particulièrement
avantageuse lorsque R^1 est aryle ou hétéroaryle ; ces groupes sont donc tout
20 particulièrement préférés.

Selon un aspect particulier de l'invention, on préfère dans les différentes variantes de la formule (I) ci-avant, les composés pour lesquels, lorsque $R^2=R^3=H$, W est différent de $-CH(CH_2-X)-$ où X=alkyle, aryle, cycloalkyle, pyridyle, pyrimidyle, pyrrolyle, furyle, thiényle, tétrahydrofuryle,
25 tétrahydropyrranyle, pipéridinyle, pyrrolidinyle, éventuellement substitués.

Selon un autre aspect particulier de l'invention, les composés de formule (I) sont distincts de :

- l'acide 2-benzyl-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque racémique et ses isomères R et S ;
- 30 - l'acide 2-benzyl-4-(4-fluorophényl)-4-oxobutanoïque racémique et ses isomères R et S ;

- l'acide 2-cyclohexylméthyl-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-benzyl-4-phényl-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-(β -naphtylméthyl)-4-phényl-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-benzyl-4-(β -naphtyl)-4-oxobutanoïque ;
- 5 - l'acide 2-[(4-chlorophényl)méthyl]-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-benzyl-4-(4-méthylphényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 4-(4-fluorophényl)-2-[(4-méthoxyphényl)méthyl]-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-benzyl-4-(3,4-méthylènedioxyphényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-benzyl-4-cyclohexyl-4-oxobutanoïque ;
- 10 - l'acide 4-phényl-2-[(tétrahydrofur-2-yl)méthyl]-4-oxobutanoïque .

Parmi les composés de formule (II) précédemment définis, on préfère les composés de la famille (IIa) correspondant à la formule générale (II) dans laquelle :

- R^5 , R^6 , R^7 et R^8 sont tels que définis précédemment ;
 - R^9 représente l'hydrogène ; et
 - R^{10} est choisi parmi un radical phényle, éventuellement substitué en position 3 et/ou 4 par un radical alkyl alkyle ou alkoxy, de préférence méthyle ou méthoxy, et un radical naphtyle ;
- ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;
- les solvates et les hydrates de ces composés ;
- ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base,
- 25 pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

Une autre famille (IIb) de composés de formule (II) est représentée par les composés de formule générale (II) dans laquelle :

- 30 • R^5 , R^6 , R^7 et R^8 , identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, le

radical nitro et le radical trifluorométhyle ;

les radicaux R^6 et R^7 pouvant également former ensemble et avec les atomes de carbone auxquels ils sont rattachés, un cycle benzénique, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis
5 parmi un atome d'halogène, un radical trifluorométhyle, nitro, et alkoxy ; et

◦ R^9 et R^{10} sont tels que définis précédemment ;

ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

10 ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

Selon une variante préférée de l'invention, les composés de formule (II)
15 sont choisis parmi la liste constituée par :

- le 4-méthoxy-N-(4-naphthalén-2-ylthiazol-2-yl)benzènesulfonamide ;
- le 4-amino-N-[4-(3-nitrophényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonamide ;
- le 4-méthyl-N-[4-(3-nitrophényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonamide ;
- le 3,4-diméthoxy-N-[4-(3-nitrophényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonamide ;
- 20 - le 4-méthoxy-N-[4-(3-nitrophényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonamide ;
- l'acide [4-(3-nitrophényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonamide naphthalène-2-sulfonique ;
- le N-[4-(2-fluoro-5-trifluorométhylphényl)thiazol-2-yl]-4-méthylbenzènesulfonamide ;
- 25 - le N-[4-(3-fluoro-5-trifluorométhylphényl)thiazol-2-yl]-4-méthylbenzènesulfonamide ;
- le 4-méthyl-N-[4-(4-nitrophényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonamide ;
- le 4-amino-N-[4-(2-fluoro-5-trifluorométhylphényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonamide ; et
- 30 - le 3,4-diméthoxy-N-[4-(2-fluoro-5-trifluorométhylphényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonamide ;

ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base,
5 pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceuti-
quement acceptables de ces composés.

Parmi les variantes des formules (I) et (II) décrites ci-avant, on préfère à
titre de composés selon l'invention ceux présentant une activité inhibitrice
10 sensible de la kynurénine-3-hydroxylase comme défini précédemment.

Les composés de formules (I) et (II) précédemment définies sont utiles à
titre d'inhibiteurs de la kynurénine-3-hydroxylase pour une quelconque des
utilisations selon l'invention définies plus haut.

Les utilisations ou les compositions pharmaceutiques selon l'invention
15 comprennent ainsi comme principe actif une quantité efficace sur le plan
pharmacologique d'au moins un inhibiteur de la kynurénine-3-hydroxylase, de
préférence un composé de formule (I) ou de formule (II), seul ou en
combinaison avec une ou plusieurs charges, véhicules, colorants, édulcorants,
c'est-à-dire tous excipients inertes, non toxiques, appropriés et acceptables sur
20 le plan pharmaceutique et utilisés de manière habituelle dans l'élaboration de
compositions pharmaceutiques.

Lesdites compositions sont administrées aux patients qui en ont besoin,
c'est-à-dire aux sujets dont la condition pourrait être prévenue ou améliorée par
l'augmentation du nombre de cellules des îlots de Langerhans.

25 Selon l'invention, les inhibiteurs de la kynurénine-3-hydroxylase peuvent
être utiles en combinaison avec un agent actif habituellement utilisé dans le
traitement du diabète, à titre de principe actif principal ou à titre d'agent
adjuvant et/ou potentialisateur dudit agent.

Les compositions pharmaceutiques ainsi obtenues se présenteront sous
30 diverses formes, les plus avantageuses étant les gélules, suppositoires,
solutions injectables ou buvables, les patches, les comprimés simples,

dragéifiés, pelliculés ou sublinguaux, les sachets, paquets, glossettes, tablettes, crèmes, pommades, gels dermiques, aérosols, etc.

La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de la
5 pathologie à traiter, la voie d'administration ainsi que selon l'âge et le poids du patient. De manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 5 mg et 2000 mg par jour, en une ou plusieurs prises, avantageusement entre 10 mg et 1000 mg, par exemple entre 50 mg et 800 mg.

10 Il a été découvert de manière surprenante que les inhibiteurs de la kynurénine-3-hydroxylase selon l'invention possédaient la double activité de contrôler à la fois la sécrétion de glucagon et d'insuline. En effet, en absence de glucose, la sécrétion de glucagon est stimulée alors que celle de l'insuline ne l'est pas. En présence de glucose, la sécrétion d'insuline est potentialisée alors
15 que la sécrétion de glucagon reste normalement inhibée.

Une telle dualité d'activité apporte une amélioration considérable par rapport aux procédés de traitement du diabète actuellement utilisés. En effet, les risques d'hypoglycémie sont très fortement diminués, voire quasi
20 inexistants, même lorsque les doses et/ou nombres d'administrations prescrites sont dépassées ou ont mal été contrôlées.

Les utilisations selon l'invention précitées permettent donc de minimiser ou annihiler le risque d'hypoglycémie.

25

Parmi les composés de formule (I) et qui présentent une activité inhibitrice de la kynurénine-3-hydroxylase, on peut citer, à titre d'exemples non limitatifs :

- l'acide 4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide 4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- 30 - le 4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoate de méthyle ;
- l'acide (R,S)-2-hydroxy-4-(3'-chlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (R,S)-2-hydroxy-4-(3'-fluorophényl)-4-oxo-butanoïque ;

- l'acide (*R,S*)-2-hydroxy-4-(3'-nitrophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (*R,S*)-2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (*S*)-2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (*R*)-2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- 5 - le (*R,S*)-2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoate de méthyle ;
- l'acide (*R,S*)-2-hydroxy-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (*R,S*)-2-méthoxy-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (*R,S*)-2-méthoxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (*R,S*)-2-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- 10 - l'acide (*R,S*)-3-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide 2-hydroxy-3-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (*R,S*)-2-méthyl-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (*R,S*)-2-chloro-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide 2-méthylidène-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- 15 - l'acide (*R,S*)-3-phényl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- le (*R,S*)-2-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoate de méthyle ;
- l'acide (*R,S*)-2-phényl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (*R,S*)-2-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (*E*)-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- 20 - l'acide (*E*)-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide (*E*)-4-(3'-fluorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide (*E*)-4-(3'-chlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide (*E*)-4-(3'-nitrophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide (*E*)-2-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- 25 - l'acide 3-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide 3-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide (*E*)-2-hydroxy-4-(3'-chlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide (*E*)-2-hydroxy-4-(3'-fluorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide (*E*)-2-hydroxy-4-(4'-chlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- 30 - l'acide (*E*)-2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide (*E*)-2-hydroxy-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;

- le (E)-2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoate de méthyle ;
et
- le (E)-2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoate d'éthyle ;
ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques,
5 éventuelles formes tautomères ;
les solvates et les hydrates de ces composés ;
ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base,
pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceuti-
quement acceptables de ces composés.

10

L'invention a également pour objet un procédé d'augmentation du nombre de cellules des îlots de Langerhans comportant l'administration, à un patient qui en a besoin, d'une dose d'un ou plusieurs composés inhibiteurs de kynunérine-3-hydroxylase de formule (I) ou de formule (II) définies précédemment, telle
15 qu'elle produise une inhibition sensible de la kynunérine-3-hydroxylase chez le patient.

En particulier, le procédé précédemment défini, permet la prévention ou le traitement du diabète et/ou de ses complications, notamment chez les patients présentant les caractéristiques de la pathologie du diabète, sans que celle-ci ne
20 soit encore déclarée. Les critères pour le diagnostic de cette pathologie ont par exemple été définis dans *Diabetes Care*, vol. 25, suppl. 1, Janvier 2002.

Parmi les complications on peut mentionner, notamment, l'hypertension artérielle, les processus inflammatoires liés au diabète, les macroangiopathies,
25 microangiopathies et néphropathies diabétiques, les neuropathies diabétiques périphériques et les rétinopathies d'origine diabétique.

Comme indiqué précédemment, les composés de formule (I) et (II) définies ci-dessus se sont avérés utiles dans la prévention et/ou le traitement
30 du diabète et de ses complications, par augmentation du nombre de cellules des îlots de Langerhans, selon un mode d'action jusqu'à présent inconnu dans ce domaine thérapeutique.

L'invention a également trait à un procédé de fabrication de médicaments pour augmenter le nombre de cellules des îlots de Langerhans notamment pour le traitement et/ou la prévention du diabète et de ses complications, par inhibition de la kynurénine-3-hydroxylase, dans lequel on soumet au moins un composé de formule (I) ou (II) à un test d'inhibition de la kynunérine-3-hydroxylase *in vitro*, puis on conditionne les molécules répondant positivement auxdits tests sous forme de composition pharmaceutique, éventuellement avec adjonction d'une charge ou d'un véhicule acceptable sur le plan pharmaceutique.

10

Enfin, l'invention a également pour objet un procédé de criblage de composés candidats pour une activité d'augmentation du nombre de cellules des îlots de Langerhans, notamment pour la prévention ou le traitement du diabète ou de ses complications, par inhibition de la kynurénine-3-hydroxylase, les dits candidats ne répondant pas aux formules (I) ou (II), procédé dans lequel on soumet les composés candidats à un test *in vitro* d'inhibition de la kynunérine-3-hydroxylase et l'on retient le candidat ayant répondu positivement à ce test.

Parmi les candidats, on préférera les composés déjà connus pour avoir une activité anti-diabétique.

20

Les exemples suivant illustrent, sans apporter aucune limitation de quelque sorte à l'invention, quelques uns des objets de l'invention, en particulier les procédés de préparation et les activités de certains des composés décrits précédemment dans des tests d'activité anti-diabétique et d'inhibition de la kynurénine-3-hydroxylase.

25

Exemple de préparation

Préparation de l'acide 2-(2'-naphtylthio)-4-phényl-4-oxobutanoïque (composé lh-1)

5 Dans un tricol sous argon, 7,04g (0,04 mole) d'acide 3-benzoylacrylique commercial sont dissous dans 90 mL de chlorure de méthylène. On ajoute alors le 2-naphtalènethiol (0,04 mole ; 1 équivalent). Le milieu réactionnel est laissé 20 heures à 20°C, puis concentré sous vide. Le produit solide brut isolé est ensuite trituré dans l'éther isopropylique, essoré et recristallisé dans l'éther isopropylique.

Poids isolé : 5,55 g ; rendement = 41% ; Point de Fusion = 146-149 C° (point de fusion capillaire).

RMN du proton (200Mhz , solvant DMSO deutérié) : 3,74 ppm, multiplet, 2H ; 4,43 ppm, singulet large, 1H ; 7,9 ppm, multiplet, 12H arom. ; 12,9 ppm (COOH).

Spectrométrie infrarouge (cm⁻¹) : 1702,8 ; 1680,7 ; 1595,0 ; 1435,2 ; 1326,6 ; 1217,6.

Analyse CCM :

silice, éluant : méthylcyclohexane, acétate d'éthyle, acide acétique
20 (50:45:5) : Rf : 0,53.

Les composés de la famille (lh) telle que définie précédemment ont été préparés selon un procédé analogue.

25 Préparation du 2-(4-méthoxyphénylthio)-4-phényl-4-oxobutanoate d'éthyle (composé lh-13)

Dans un ballon sous argon, 0,408g d'éthyl-3-benzoylacrylate commercial (0,002 mole) est dissous dans 6 ml de chlorure de méthylène. On ajoute alors 0,280g (1 équivalent) de 4-méthoxythiophénol.

30 Le milieu réactionnel est laissé 72h à 20°C puis concentré sous vide.

L'huile brute isolée est ensuite purifiée sur colonne de silice (éluant : cyclohexane : acétate d'éthyle ; 90/10)

Poids isolé : 0,390g ; rendement = 56,6% ; huile.

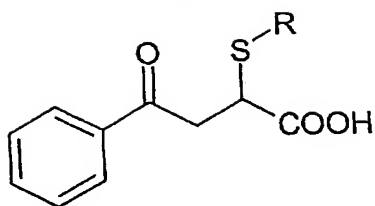
RMN du proton (200Mhz , solvant chloroforme deutérié : 1,06 ppm, triplet, 3H ; 3,41 ppm, multiplet, 2H ; 3,66 ppm, singulet, 3H ; 4,01 ppm, multiplet, 3H ;
5 6,72 ppm, doublet, 2H arom. ; 7,32 ppm, multiplet, 5H arom. ; 7,78 ppm, doublet, 2H arom.

Spectrométrie infrarouge (cm^{-1}) : 1730,6 ; 1685,1 ; 1493,9 ; 1448,8 ;
1287,6 ; 1248,21 ; 1213,6.

10

Les composés ester éthylique de la famille Ih telle que définie précédemment ont été préparés selon un procédé analogue.

Les composés de la famille Ih sont regroupés dans les tableaux I 1-4
15 suivants. Les puretés ont été déterminées par HPLC / MS.

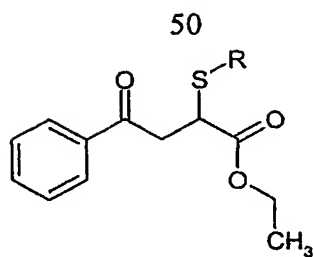


Composés lh

<i>R-SH</i>	<i>Numéro</i>	<i>Masses</i>	<i>Pureté (%)</i>	<i>Rendement (%)</i>	<i>F (° C); (solvant*)</i>
	lh-1	336,41	99	81,1	146 - 149 (éther isopropylique)
	lh-2	286,35	99	67,6	132-135 (éthanol à 85)
	lh-3	304,34	99	68,4	114-116 (éther isopropylique)
	lh-4	320,8	99	72,5	140-142 (éthanol 85)
	lh-5	300,38	99	66	132- 134 (éthanol 95)
	lh-6	316,38	99	77,2	116 -118 (éthanol 50)
	lh-7	292,4	99	6,8	117 (éthanol 50)
	lh-8	300,38	99	52,7	143 - 146 (éthanol 95)

* solvant
recristallisation

Tableau I-1

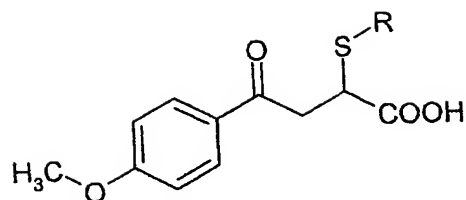


Composés lh

<i>R-SH</i>	<i>Numéro</i>	<i>Masse</i>	<i>Pureté (%)</i>	<i>Rendement (%)</i>	<i>F (°C) ; (solvant)</i>
	lh-9	314,41	99	33	huile
	lh-10	332,4	97,4	24	huile
	lh-11	348,85	95,2	19,8	huile
	lh-12	328,43	94,4	24,2	huile
	lh-13	344,43	95,7	56,6	huile
	lh-14	364,47	94	9,6	huile
	lh-15	320,42	99	75,8	huile
	lh-16	328,43	99	41,2	huile

Tableau I-2

Composés lh

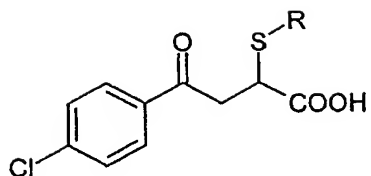


<i>R-SH</i>	Numéro	Masse	Pureté (%)	Rendement (%)	<i>F</i> (°C) ; (solvant*)
	lh-17	316,38	99	70,4	121-125 (ethanol 50)
	lh-18	334,37	98,2	51,3	108-110 (ethanol 50)
	lh-19	350,82	99	68	120-121 (ethanol 50)
	lh-20	330,41	99	23,2	137-141 (ethanol 70)
	lh-21	346,4	99	68	137-140 (ethanol 70)
	lh-22	366,44	99	87,4	167-169 (ethanol 50)
	lh-23	322,43	96,7	30,4	120-122 (ethanol 50)
	lh-24	330,41	91,8	72,5	105-109 (Ether isopropylique)

* solvant
recristallisation

Tableau I-3

Composé lh



<i>R-SH</i>	<i>Numéro</i>	<i>Masse</i>	<i>Pureté (%)</i>	<i>Rendement (%)</i>	<i>F (° C) ; (solvant*)</i>
	lh-25	320,8	98,5	78,5	166-169 (éthanol 85)
	lh-26	338,79	98,6	81,2	140-141 (éthanol 85)
	lh-27	355,24	97,8	82,8	154-156 (éthanol 85)
	lh-28	334,82	99	62,9	151-153 (éthanol 85)
	lh-29	350,82	99	54,2	117-119 (ethanol 70)
	lh-30	370,86	96,6	82,7	141-145 (Ether isopropylique)

* solvant
recristallisation

Tableau I-4

Étude de l'activité inhibitrice sur la kynurénine-3-hydroxylase dans le foie de rat

Protocole expérimental

Des foies de rats sont homogénéisés (1:8 poids/volume) dans une solution tampon comprenant : saccharose 0,25 M ; Tris 50 mM pH 7,4 ; EDTA 1 mM ; et DTT 1 mM.

Les homogénats sont centrifugés pendant 10 minutes à 12 000 tours/minute. Les culots sont mis à nouveau en suspension dans la solution tampon décrite ci-dessus (1:2 poids/volume).

On détermine l'inhibition de la kynurénine hydroxylase par incubation de 10 μ L de l'homogénat avec du NADPH (2 mM), de la kynurénine (100 μ M) et différentes concentrations des composés à tester dans un volume final de 100 μ L à 37°C pendant 5 minutes.

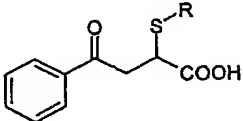
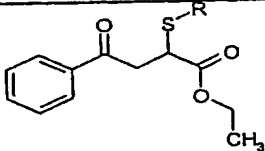
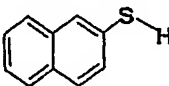
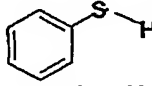
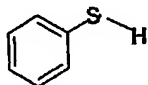
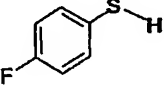
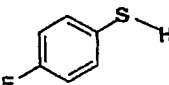
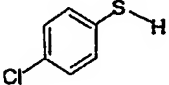
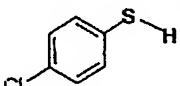
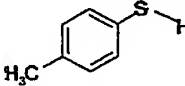
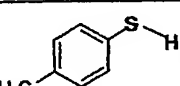
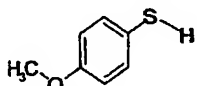

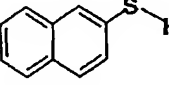
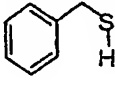
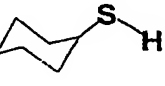
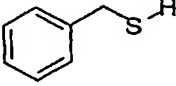
Les composés sont testés à des concentrations comprises entre 1 μ M et 300 μ M. Le 3,4-diméthoxy-N-[4-(3-nitrophényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonamide est un composé de la société Hoffmann Laroche (Bâle, voir *J. Med. Chem.*, 40, (1997), 4738). La 30H-kynurénine a été testée selon le protocole décrit par Carpendo et al. (*Neuroscience*, 61, (1994, 237-244).

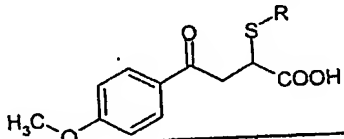
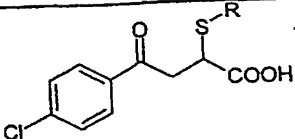
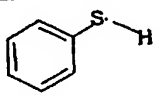
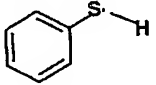
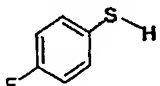
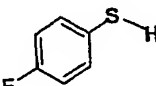
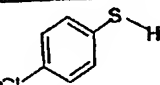
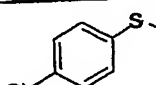
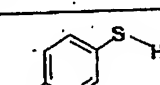
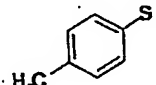
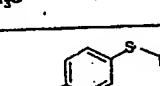
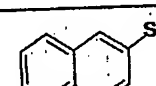
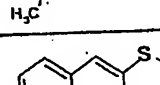
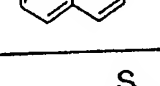
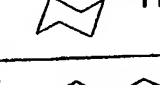
Résultats

Chacune des expériences est répétée une fois et les valeurs de IC_{50} (en μ mol/L) sont calculées et sont données sous forme de moyenne de ces deux expériences.

À titre d'exemple, l'acide (*R*)-2-benzyl-4-(4-fluorophényl)-4-oxobutanoïque (composé i) présente une IC_{50} de $1 \pm 0,2 \mu$ mol/L, alors que le 3,4-diméthoxy-N-[4-(3-nitrophényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonamide (composé k) présente une IC_{50} de $10 \pm 2,1 \mu$ mol/L.

Des résultats concernant des exemples représentatifs de la famille Ih sont donnés dans le tableau II suivant où est indiquée la mesure du pourcentage de l'activité kynurénine-3-hydroxylase restante par rapport au contrôle (100%) :

					
<i>R-SH</i>	<i>Ih</i>	<i>Kynurenine 3-hydroxylase inhibition</i>	<i>R-SH</i>	<i>Ih</i>	<i>Kynurenine 3-hydroxylase inhibition</i>
		<i>10 μM % control</i>			<i>10 μM % control</i>
	Ih-1	23,2		Ih-9	80,8
	Ih-2	70,4		Ih-10	66,7
	Ih-3	50,4		Ih-11	44,8
	Ih-4	34,8		Ih-12	63,3
	Ih-5	45,4		Ih-13	55,2
	Ih-7	81,3		Ih-14	30,0
	Ih-8	68,6		Ih-15	95,0
				Ih-16	84,4

					
<i>R-SH</i>	<i>Ih</i>	<i>Kynurenine 3-hydroxylase inhibition</i>	<i>R-SH</i>	<i>Ih</i>	<i>Kynurenine 3-hydroxylase inhibition</i>
		10 μ M % control			10 μ M % control
	Ih-17	16,0		Ih-25	67,6
	Ih-18	6,6		Ih-26	55,5
	Ih-19	4,1		Ih-27	34,9
	Ih-20	13,3		Ih-28	50,5
	Ih-21	17,4		Ih-30	24,3
	Ih-22	8,5			
	Ih-23	38,1			
	Ih-24	18,9			

Étude de l'activité antidiabétique chez le rat N0STZ

5

On a déterminé l'activité antidiabétique des composés de formules (I) et (II), par voie orale, sur un modèle expérimental de diabète non-insulino-dépendant, induit chez le rat par la Streptozotocine.

Le modèle de diabète, non-insulinodépendant, est obtenu chez le rat par une injection néonatale (le jour de la naissance) de Streptozotocine.

10

Les rats diabétiques utilisés sont âgés de 8 semaines. La stabulation des animaux est réalisée, du jour de leur naissance au jour de l'expérimentation, dans une animalerie à température régulée de 21°C à 22°C et soumise à un cycle fixe de lumière (de 7 à 19 heures) et d'obscurité (de 19 à 7 heures). Leur alimentation a consisté en un régime d'entretien, eau et nourriture ont été fournies «ab libitum», à l'exception du jeûne de 2 heures précédant les tests où la nourriture est retirée (état postabsorptif).

Les rats sont traités par voie orale pendant un (J1) ou quatre (J4) jours avec le produit à tester. Deux heures après la dernière administration du produit et 30 minutes après anesthésie des animaux au Pentobarbital sodique (Nembutal®), un prélèvement sanguin de 300 µL est effectué à l'extrémité de la queue.

Parmi les composés de formule (I), les composés de la famille (Ih), notamment les composés de la sous-famille (Ii), en particulier le composé Ih-1 défini précédemment (acide 2-(2'-naphtylthio)-4-phényl-4-oxobutanoïque), ainsi que le composé Ih-3 de la sous-famille (Ij) (acide 2-(4'-fluorophénylthio)-4-phényl-4-oxobutanoïque) ont été évalués selon le protocole expérimental décrit ci-dessus.

Les résultats présentés ci-dessous sont exprimés en pourcentage d'évolution de la glycémie à J1 et J4 (nombre de jours de traitement) par rapport à J0 (avant le traitement).

Composé	J1 (20mg)	J1 (200mg)	J4 (20mg)	J4 (200mg)
Ih-3	-3	7	-19	-12
Ih-1	7	10	-12	-21

Ces résultats montrent l'efficacité des composés, notamment de formule (Ih), pour faire diminuer la glycémie chez les animaux diabétiques.

Cette activité antidiabétique est corrélée avec un effet inhibiteur sur la kynurénine-3-hydroxylase de cette famille de molécules.

Étude de l'effet sur la production hépatique de glucose

Matériel et méthode :

Les hépatocytes sont isolés à partir de foie de rat Wistar à jeun depuis 24
5 heures par la méthode décrite dans : *Methods Cell Biol*, **13**, (1975), 29-83.

Les 2 méthodes suivantes ont été utilisées :

1) Les hépatocytes sont mis en culture pendant 16 à 18 heures dans un milieu DMEM en présence de AMPcylase/*Dexaméthasone* aux concentrations respectives de 5.10^{-5} M et 7.10^{-5} M avec préincubation des produits aux doses
10 étudiées. Après un lavage dans un tampon PBS pH 7,4, les cellules sont incubées 3 heures à 37°C dans un tampon KREBS/AMPc/DEX aux concentrations précitées. L'insuline 0,1 µM est utilisée comme substance de référence. Deux expériences identiques sont réalisées (Tableau III-1).

2) Les hépatocytes sont mis en culture pendant 16 à 18 heures dans un
15 milieu RPMI 1640 sans glucose mais supplémenté en glutamine 1%, pénicilline 100 U/mL, Streptomycine 100 mg/mL et hydrocortisone hémisuccinate 7.10^{-5} M.

Après un lavage dans un tampon PBS pH 7,4, les cellules sont incubées 2 heures à 37°C dans un tampon KREBS sans glucose ni insuline contenant du lactate/Pyruvate (10/1 mM) en présence ou en absence des composés à tester.
20 Le MICA 10 µM (acide 5-méthoxy-indole-2-carboxylique) est utilisé comme substance de référence. Deux expériences identiques sont réalisées (Tableau III-2).

La quantification du glucose se fait par une méthode colorimétrique utilisant la glucose oxydase (*IL testTM Glucose de MONARCH 181633-80*). Le
25 dosage des protéines se fait sur le reste du milieu d'incubation par la méthode de Lowry (*BIO-RAD Dc dosage des protéines BIO-RAD 5000116*).

Les résultats sont exprimés en nmoles de glucose produit par ng de protéines. Le test statistique utilisé est le test t.

30 Résultats

Il a ainsi été mis en évidence que le tryptophane et la kynurénine sont de puissants inhibiteurs de la production hépatique de glucose *in vitro*.

Effet de deux inhibiteurs de kynurénine-3-hydroxylase

À titre d'exemple, le composé lh-1 (*Tableau III 1-3*) et l'acide (R)-2-benzyl-4-(4-fluorophényl)-4-oxobutanoïque (composé i) et l'acide (R,S)-2-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque (composé j) (*Tableau IV*), deux inhibiteurs de la kynurénine-3-hydroxylase, se sont révélés être de puissants inhibiteurs de la production hépatique de glucose *in vitro*, comme le montrent les résultats suivants :

10

Produits étudiés sur Hépatocytes primaires

Production Hépatique de Glucose

stimulée par AMPc / DEX

<i>Produits</i>	<i>Concentration étudiée</i>	<i>HGP % du contrôle</i>	<i>Protéines % du contrôle</i>
<i>lh-1</i>	<i>1 µM</i>	<i>103</i>	<i>113</i>
	<i>10 µM</i>	<i>83</i>	<i>117</i>
	<i>100 µM</i>	<i>15</i>	<i>85</i>

Tableau III-1

15

Produits étudiés sur Hépatocytes primaires

Production Hépatique de Glucose

Basale Lact/Pyr 2 heures

<i>Produits</i>	<i>Concentration étudiée</i>	<i>HGP % du contrôle</i>	<i>Protéines % du contrôle</i>
<i>lh-1</i>	<i>1 µM</i>	<i>110</i>	<i>94</i>
	<i>10 µM</i>	<i>127</i>	<i>101</i>
	<i>100 µM</i>	<i>75</i>	<i>96</i>

Tableau III-2

Composé	Concentration (μM)	Production Hépatique de Glucose (mmole/mg protéine)	Inhibition (%)
MICA	10		67**
Composé i	0	101 \pm 6	-
	1	88 \pm 7	13
	10	73 \pm 4	28**
	100	39 \pm 3	62**
Composé j	0	101 \pm 6	-
	1	71 \pm 3	30**
	10	50 \pm 3	51**
	100	35 \pm 1	65**
Composé k	0	587 \pm 12	-
	10	605 \pm 24	0
	100	460 \pm 12	22
Kynurénine	0	101 \pm 6	-
	1	99 \pm 5	2
	10	97 \pm 6	4
	100	66 \pm 4	25**
	1000	22 \pm 2	78**
Tryptophane	0	587 \pm 12	-
	10	518 \pm 8	12
	100	111 \pm 5	81**

Tableau IV

Étude de l'effet sur la sécrétion des hormones pancréatiques, insuline et glucagon, chez le rat diabétique N0STZ

5

Matériel et méthode :

Le pancréas est prélevé sur des animaux rendus diabétiques par injection de Streptozotocine le jour de la naissance (Portha et al., *Diabetes*, **23** : 889-895; (1974)) et anesthésiés au pentobarbital (Nembutal : 45 mg/kg ; voie
10 intrapéritonéale).

L'isolement et la perfusion du pancréas ont été réalisés selon une modification (Assan et al., *Nature*, **239**, (1972), 125-126) du protocole décrit par Sussman et al. (*Diabetes*, **15**, (1966), 466-472).

L'effet des composés ou des substances de référence est testé pendant
15 35 minutes (de t = 20 min. à t = 55 min.) dans du tampon Krebs en absence de glucose, puis 30 minutes (de t = 55 min. à t = 85 min.) en présence de glucose 16,5 mM.

La concentration des hormones, insuline et glucagon, sécrétées dans le milieu est mesurée par un dosage radio-immunologique par compétition à l'aide
20 des kits - Insulin-CT Cis bio international, Schering et Glugagon -10904-Biochem immuno system, respectivement.

Les résultats sont exprimés comme la moyenne +/- ESM (écart standard moyen) de plusieurs expériences. Le test statistique utilisé est le test de Scheffé.

25

Résultats :

Effet du tryptophane et de ses métabolites sur la sécrétion d'insuline et de glucagon dans des pancréas isolés perfusés de rat diabétiques N0 STZ

La Figure 1 montre que le tryptophane stimule la sécrétion d'insuline de façon glucose-dépendante dans un pancréas de rat diabétique. De même, la Figure 2 montre que le tryptophane stimule la sécrétion de glucagon de façon glucose-dépendante dans un pancréas de rat diabétique.

5

L'acide kynurénique, comme le tryptophane, stimule la sécrétion d'insuline (Figure 3) et de glucagon (Figure 4), de façon glucose dépendante dans un pancréas de rat diabétique.

10

La Figure 5 et la Figure 6 présentent le profil de sécrétion d'insuline et de glucagon, respectivement, stimulée par la kynurénine (à 10^{-4} M et 10^{-5} M) de façon glucose dépendante dans un pancréas de rat diabétique. Cette stimulation est similaire à celle obtenue par le tryptophane et l'acide kynurénique.

15

Effet des inhibiteurs de kynurénine-3-hydroxylase sur la sécrétion d'insuline et de glucagon dans des pancréas isolés perfusés de rat diabétiques N0 STZ

20

Les inhibiteurs de kynurénine-3-hydroxylase présentent le même profil de sécrétion d'insuline et de glucagon que le tryptophane, la kynurénine et l'acide kynurénique. Cette constatation est visible sur les Figures 7 et 8 (stimulation d'insuline et de glucagon, respectivement, par le composé i) et sur les Figures 9 et 10 (stimulation d'insuline et de glucagon, respectivement, par le composé k).

25

ETUDE DE L'ACTIVITE SUR ILOTS ISOLES DE RAT

Effet des composés chimiques sur la sécrétion d'insuline en fonction de la concentration de glucose, in vitro, dans des îlots de Langerhans isolés en incubation statique :

30

Les îlots de Langerhans obtenus par digestion du tissu pancréatique exocrine par la collagénase, puis purifiés sur gradient de Ficoll, sont incubés

90 minutes en présence de deux concentrations de glucose (2.8 mM ou 8 mM), en présence ou en l'absence du composé chimique. La sécrétion d'insuline est dosée par RIA dans le milieu d'incubation.

La potentialité des différents composés chimiques à stimuler la sécrétion d'insuline est estimée par le calcul du facteur de stimulation*.

Un composé stimule la sécrétion d'insuline si ce facteur est supérieur ou égal à 130% pour une dose de glucose donnée.

$$*NB : \text{Facteur de stimulation} = \frac{(G + \text{Produit}) * 100}{G}$$

Où :

○ $G =$ Sécrétion d'insuline (pmol/min.îlot)
en présence de glucose seul

○ $G + \text{Produit} =$ Sécrétion d'insuline (pmol/min.îlot)
en présence de la même concentration en glucose et du composé chimique testé.

La figure 11 représente la sécrétion d'insuline des composés lh-18 et (i) à 10^{-5} M à des concentrations de glucose de 2,8 mM et 8 mM.

Etude de l'effet sur l'augmentation de la masse des cellules bêta

Culture des pancréas fœtaux de rat

Protocole expérimental

Les pancréas embryonnaires sont prélevés au jour 12,5 de gestation à partir de femelles gestantes de la souche Wistar ayant reçu une surdose de pentobarbital sodique. Les embryons sont extraits de l'utérus et placés dans du tampon phosphate salin (PBS). Le bourgeon pancréatique dorsal est disséqué sous un stéréomicroscope. La séparation du mésenchyme, inhibiteur du développement du pancréas endocrine, est effectuée par une réaction

enzymatique à la collagénase A concentrée à 0,05 % dans le milieu de culture synthétique RPMI 1640.

Les épithéliums pancréatiques ainsi isolés sont insérés dans un gel de collagène qui permet de réaliser une culture tri-dimensionnelle. Les pancréas
5 sont cultivés dans le milieu de culture RPMI 1640 supplémenté avec 10% de sérum de veau fœtal, du glucose 5,5 mM et en l'absence (contrôle) ou en présence des composés à tester. Les cultures sont maintenues à 37°C en présence de 5% de CO₂ pendant 7 jours. Le milieu de culture est renouvelé tous les jours.

10 A la fin des 7 jours de culture, les pancréas sont isolés des gels de collagène et dissociés en cellules individuelles à l'aide d'une digestion trypsique (0,05 % trypsine-EDTA) pendant 3 minutes à 37°C. La réaction enzymatique est arrêtée en ajoutant du milieu RPMI 1640 contenant 20 % de sérum de veau
15 fœtal. Les cellules sont lavées avec le même milieu puis fixées sur lames de verre à l'aide d'une cytocentrifugeuse pendant 5 minutes à 125g. Les cellules sont ensuite traitées au paraformaldéhyde 4% puis incubées la nuit à 4°C avec l'anticorps de cobaye anti-insuline (dilution 1:1500). Après plusieurs lavages dans du PBS, elles sont incubées avec les IgG de lapin anti-cobaye couplées à
20 FITC (dilution 1:100) 75 minutes à température ambiante. Les cellules sont finalement montées dans un milieu qui protège la fluorescence et qui contient du DAPI marquant les noyaux cellulaires. Sur chaque lame, un minimum de 300 noyaux cellulaires sont comptés ainsi que la quantité de cellules exprimant l'insuline. Le calcul de la quantité de cellules β représente la proportion de
25 cellules exprimant l'insuline sur le nombre total de noyaux comptés. Une expérience est réalisée avec au minimum 4 pancréas par groupe et chaque expérience est répétée 3 fois.

Les figures 12, 13, 14 et 15 représentent la quantité de cellules bêta exprimant l'insuline dans les bourgeons pancréatiques fœtaux de rats cultivés pendant sept jours, avec ou sans composé testé. L'augmentation du nombre de
30 cellules bêta est principalement due à la stimulation de la néogénèse de ces cellules à partir des cellules souches.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un inhibiteur de la kynurénine-3-hydroxylase pour la fabrication d'un médicament pour augmenter le nombre de cellules des îlots de Langerhans.
5
2. Utilisation d'un inhibiteur de la kynurénine-3-hydroxylase selon la revendication 1, dans le cadre du traitement et/ou la prévention du diabète, de ses complications et/ou de ses pathologies associées.
10
3. Utilisation d'un inhibiteur de la kynurénine-3-hydroxylase pour la fabrication d'un médicament pour le traitement du prédiabète.
4. Utilisation selon la revendication 3, pour laquelle ledit prédiabète est un prédiabète insulino-dépendant.
15
5. Utilisation selon la revendication 3, pour laquelle ledit prédiabète est un prédiabète non-insulino-dépendant.
- 20 6. Utilisation d'un inhibiteur de la kynurénine-3-hydroxylase pour la fabrication d'un médicament pour le traitement et/ou la prévention du diabète insulino-dépendant.
- 25 7. Utilisation d'un inhibiteur de la kynurénine-3-hydroxylase pour la fabrication d'un médicament pour la prévention du diabète non insulino-dépendant.
- 30 8. Utilisation d'un inhibiteur de la kynurénine-3-hydroxylase pour la fabrication d'un médicament pour le traitement du diabète non-insulino-dépendant précoce.

9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 3 à 8, pour laquelle ledit traitement ou la prévention est par augmentation du nombre des cellules des îlots de Langerhans.

5 10. Utilisation d'un inhibiteur de la kynurénine-3-hydroxylase en combinaison avec un ou plusieurs agents immunosuppresseurs pour la fabrication d'un médicament pour prévenir et/ou traiter le diabète insulino-dépendant.

10 11. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes convenant audit traitement et/ou ladite prévention chez un patient présentant une altération du nombre de cellules des îlots de Langerhans.

15 12. Utilisation selon la revendication 11, pour laquelle ledit patient présente une diminution du nombre de cellules des îlots de Langerhans d'au moins 40%.

20 13. Utilisation selon la revendication 11 ou 12 pour laquelle ledit patient présente une diminution du nombre de cellules des îlots de Langerhans comprise entre 50 et 90 %.

25 14. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes convenant audit traitement et/ou ladite prévention chez un patient présentant une intolérance au glucose.

30 15. Utilisation selon la revendication 14 pour laquelle ledit patient présente une glycémie à jeun comprise entre 1,10 g/l et 1,26 g/l et une glycémie après les repas comprise entre 1,40 g/l et 2 g/l après les repas.

30 16. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes convenant audit traitement et/ou ladite prévention chez un patient présentant un ou plusieurs marqueurs immunologiques anti-cellules des îlots de Langerhans.

17. Utilisation selon la revendication 16, pour laquelle le ou lesdits marqueurs indiquent l'existence d'une réponse auto-immunitaire de l'organisme dirigée contre les marqueurs antigéniques des cellules des îlots de Langerhans de l'organisme.

5

18. Utilisation selon la revendication 16 ou 17, pour laquelle le ou lesdits marqueurs sont choisis parmi les auto-anticorps anti-îlots (ICA), anti-décarboxylase de l'acide glutamique (GAD), anti-tyrosine phosphatase (IA-2), anti-(pro)insuline (AIA), ou encore les anticorps anti-carboxypeptidase H, anti-64kD, anti-protéine de choc thermique.

10

19. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes convenant audit traitement et/ou ladite prévention chez un patient présentant une insulino-résistance.

15

20. Utilisation selon la revendication 19, pour laquelle ledit patient répond partiellement ou pas du tout à l'insuline secrétée par les cellules bêta ou injectée.

21. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, pour laquelle ledit patient présente un taux d'hémoglobine glyquée supérieur à 7%

20

22. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, pour laquelle ledit patient possède des cellules des îlots de Langerhans présentant une anomalie de sécrétion d'insuline en réponse au glucose..

25

23. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, pour laquelle ledit patient présente une suppression du pic précoce de la sécrétion d'insuline.

30

24. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, pour laquelle ledit patient présente une hyperglycémie et une obésité associées.

5 25. Utilisation selon la revendication 24, pour laquelle ledit patient souffre d'obésité pédiatrique.

10 26. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes convenant audit traitement et/ou ladite prévention chez un patient présentant tout facteur de risque de diabète.

15 27. Utilisation selon la revendication 25 ou 26, pour laquelle ledit facteur de risque est choisi parmi l'historique familial, le diabète gestationnel, la surcharge pondérale, l'obésité, l'exercice physique insuffisant, la pression artérielle élevée, un taux de triglycérides élevé, une hyperlipidémie, l'inflammation.

20 28. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant le traitement in vitro de cellules des îlots de Langerhans isolées avec ledit inhibiteur de kynurénine-3-hydroxylase.

25 29. Procédé pour augmenter le nombre ou la capacité de sécrétion d'insuline des cellules des îlots de Langerhans, comprenant l'application in vitro d'un inhibiteur de la kynurénine-3-hydroxylase auxdites cellules.

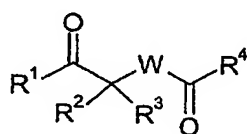
30 30. Composition pharmaceutique comprenant un inhibiteur de la kynurénine-3-hydroxylase en combinaison avec un ou plusieurs agents immunosuppresseurs.

30 31. Composition pharmaceutique selon la revendication 30 ou utilisation selon la revendication 11 pour laquelle ledit agent immunosuppresseur est choisi parmi tout agent physique, chimique ou biologique permettant de

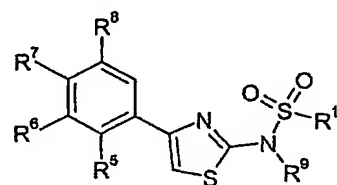
diminuer ou inhiber la stimulation d'une réponse immunitaire de l'organisme par un antigène.

32. Utilisation ou procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, tel que les cellules des îlots de Langerhans représentent les cellules bêta.

33. Utilisation ou composition selon l'une quelconque des revendications précédentes pour laquelle l'édit inhibiteur de kynurénine-3-hydroxylase est un composé de formule générale (I) ou (II) :



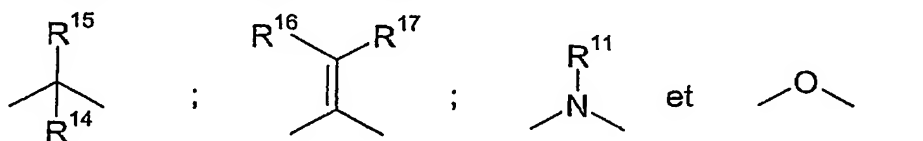
(I)



(II)

dans lesquelles :

- W représente un radical divalent choisi parmi les radicaux suivants :



- R¹ représente un radical choisi parmi alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, un radical hétérocyclique, un radical aryle et un radical hétéroaryle ;

- R² est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, et un radical hétérocyclique ;

- R³ est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, et un radical hétérocyclique ;

◦ R^2 et R^3 pouvant également former ensemble un groupement $=CR^{16}R^{17}$; ou bien former ensemble, et avec l'atome de carbone qui les porte, un radical cycloalkyle ou un radical hétérocyclique ;

5 ◦ R^4 est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, hétéroaryloxy, $-N(R^{12}R^{12'})$, $-N(R^{12})OR^{13}$, alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, aryle, hétéroaryle et radical hétérocyclique ;

10 ◦ R^5 , R^6 , R^7 et R^8 , identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, le radical nitro, cyano, hydroxy, trifluorométhyle, alkyle, alkoxy, cycloalkyle et aryle ;

les radicaux R^5 et R^6 d'une part ou, R^6 et R^7 d'autre part, peuvent également former ensemble et avec les atomes de carbone auxquels ils sont rattachés, un cycle benzénique, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, 15 identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène, le radical trifluorométhyle, cyano, nitro, un radical alkyle et un radical alkoxy ;

• R^9 représente l'hydrogène ou un radical alkyle ;

• R^{10} est choisi parmi un radical alkyle, aryle et hétéroaryle ;

20 • R^{12} et $R^{12'}$, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, aryle et hétéroaryle ; ou bien R^{12} et $R^{12'}$ peuvent former ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe hétérocyclique mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi 25 lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, atome d'halogène, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, radical hétérocyclique et trifluorométhyle ;

30 • R^{13} est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, hétéroaryle, $-N(R^{12}R^{12'})$, et $-N(R^{12})OR^{13}$.

- R^{14} est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, cycloalkyle et radical hétérocyclique ;
- 5 R^{14} peut également former avec R^2 une liaison, formant ainsi une double liaison entre les atomes de carbone portant respectivement les substituants R^{14} et R^2 ; ou bien R^{14} forme avec R^2 , et avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle comportant un total de 3, 4, 5, 6 ou 7 atomes de carbone, parmi lesquels 1, 2 ou 3 peut être remplacé par un atome choisi parmi azote, oxygène et
- 10 soufre, le dit cycle pouvant comporter une ou plusieurs insaturations sous forme de double(s) liaison(s), et être éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi oxo, alkoxy, alkoxycarbonyle et alkylcarbonyloxy ;
 - R^{15} est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol,
 - 15 carboxy, alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, cycloalkyloxy, hétéroaryloxy, hétérocyclyloxy, alkylthio, alcénylthio, alcynylthio, arylthio, cycloalkylthio, hétéroarylthio, hétérocyclylthio, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, et radical hétérocyclique ;
 - R^{14} et R^{15} pouvant également former ensemble, et avec l'atome de
 - 20 carbone qui les porte, un radical cycloalkyle ou un radical hétérocyclique ;
 - R^{16} et R^{17} , identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle et un radical hétérocyclique ; ou bien
 - R^{16} et R^{17} forment ensemble, et avec l'atome de carbone qui les
 - 25 porte, un radical cycloalkyle ou un radical hétérocyclique ; et
 - R^{11} est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, cycloalkyle, et cycloalkylalkyle, et par tout groupement protecteur de fonction amine ;
- 30 ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

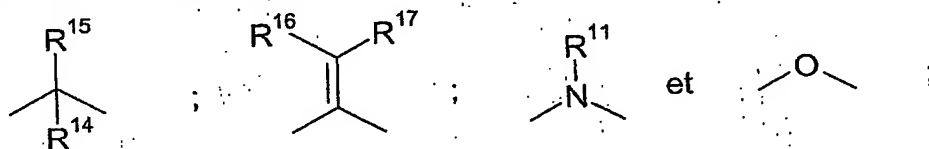
ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

5

34. Utilisation selon la revendication 33, dans laquelle le composé appartient à la formule générale (I).

35. Utilisation selon la revendication 33 ou 34, dans laquelle le composé de formule (I) possède les caractéristiques suivantes prises séparément ou en combinaison :

• W représente un radical divalent choisi parmi les radicaux suivants :
W représente un radical divalent choisi parmi les radicaux suivants :



15

• R^1 représente un radical choisi parmi alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, cycloalkyle, cycloalcényle, un radical hétérocyclique, un radical aryle et un radical hétéroaryle ;

20

• R^2 est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alkoxy, alkylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle et aryle ;

• R^3 est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, alkyle, alcényle, alkoxy, alkylthio et aryle ;

25

• R^2 et R^3 pouvant également former ensemble un groupement $=CR^{16}R^{17}$;

• R^4 est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, hétéroaryloxy, $-N(R^{12}R^{12'})$, $-N(R^{12})OR^{13}$, alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, cycloalkyle, cycloalcényle, aryle, hétéroaryle et radical hétérocyclique ;

◦ R^{12} et $R^{12'}$, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, aryle et hétéroaryle ;

◦ R^{13} est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, $-N(R^{12}R^{12'})$, et $-N(R^{12})OR^{13}$;

◦ R^{14} est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alkoxy, alkylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, aryle et arylalkyle ;

R^{14} peut également former avec R^2 une liaison, formant ainsi une double liaison entre les atomes de carbone portant respectivement les substituants R^{14} et R^2 ;
ou bien R^{14} forme avec R^2 , et avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle comportant un total de 3, 4, 5 ou 6 atomes de carbone, parmi lesquels 1, 2 ou 3 peut être remplacé par un atome choisi parmi azote et oxygène, le dit cycle pouvant comporter une ou plusieurs insaturations sous forme de double(s) liaison(s), et être éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi oxo, alkoxy, alkoxycarbonyle et alkylcarbonyloxy ;

◦ R^{15} est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, alkoxy, alkylthio et aryle ;

◦ R^{16} est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle et aryle ;

◦ R^{17} représente l'atome d'hydrogène ; et

◦ R^{11} est choisi parmi l'hydrogène et par tout groupement protecteur de fonction amine ;

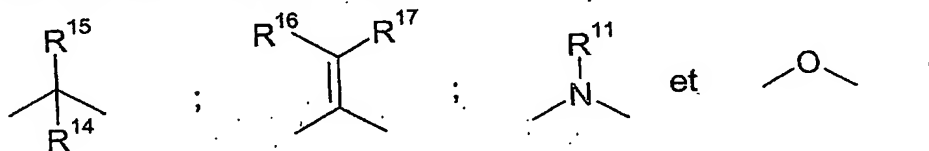
ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

et leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

36. Utilisation selon l'une des revendications 33 à 35, dans lesquelles le composé appartient à la famille (Ia) de formule générale (I) dans laquelle :

- W représente un radical divalent choisi parmi les radicaux suivants :



- 5
 - R¹ représente un radical choisi parmi alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, un radical hétérocyclique, un radical aryle et un radical hétéroaryle ;
 - R² est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, et un radical hétérocyclique ;
 - R³ est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, et un radical hétérocyclique ;
- 15
 - R² et R³ pouvant également former ensemble un groupement =CR¹⁶R¹⁷, ou bien former ensemble, et avec l'atome de carbone qui les porte, un radical cycloalkyle ou un radical hétérocyclique ;
 - R⁴ est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, hétéroaryloxy, -N(R¹²R^{12'}), -N(R¹²)OR¹³, alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, aryle, hétéroaryle et radical hétérocyclique ;
 - R¹² et R^{12'}, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, aryle et hétéroaryle ; ou bien R¹² et R^{12'} peuvent former ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe hétérocyclique mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, ledit radical hétérocyclique comprenant en outre éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons et étant éventuellement substitué

par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, atome d'halogène, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, radical hétérocyclique et trifluorométhyle ;

5 • R^{13} est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, hétéroaryle, $-N(R^{12}R^{12'})$, et $-N(R^{12})OR^{13}$;

 • R^{14} est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, carboxy, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, cycloalkyle et radical hétérocyclique ;

10 R^{14} peut également former avec R^2 une liaison, formant ainsi une double liaison entre les atomes de carbone portant respectivement les substituants R^{14} et R^2 ; ou bien R^{14} forme avec R^2 , et avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle comportant un total de 3, 4, 5, 6 ou 7 atomes de carbone, parmi lesquels 1, 2 ou 3 peut être remplacé par un atome choisi parmi azote, oxygène et
15 soufre, le dit cycle pouvant comporter une ou plusieurs insaturations sous forme de double(s) liaison(s), et être éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi oxo, alkoxy, alkoxycarbonyle et alkylcarbonyloxy ;

 • R^{15} est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, 20 carboxy, alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, cycloalkyloxy, hétéroaryloxy, hétérocyclyloxy, alkylthio, alcénylthio, alcynylthio, arylthio, cycloalkylthio, hétéroarylthio, hétérocyclylthio, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, et radical hétérocyclique ;

 • R^{14} et R^{15} pouvant également former ensemble, et avec l'atome de 25 carbone qui les porte, un radical cycloalkyle ou un radical hétérocyclique ;

 • R^{16} et R^{17} , identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle et un radical hétérocyclique ; ou bien
30 R^{16} et R^{17} forment ensemble, et avec l'atome de carbone qui les porte, un radical cycloalkyle ou un radical hétérocyclique ; et

• R^{11} est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, cycloalkyle, et cycloalkylalkyle, et par tout groupement protecteur de fonction amine ;

avec la restriction que lorsque R^3 , R^2 et R^{14} représentent chacun l'hydrogène, alors R^{15} est différent d'un radical alkyle, éventuellement substitué par aryle, hétéroaryle, cycloalkyle et radical hétérocyclique ;

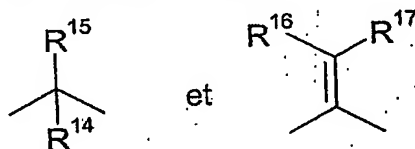
ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

37. Utilisation selon la revendication 36, dans laquelle le composé appartient à la famille (Ib) de formule générale (I) dans laquelle :

• W représente un radical divalent choisi parmi les radicaux :



• R^1 représente un radical phényle, éventuellement substitué par 1, 2 ou 3 groupements choisis parmi cyano, nitro, phényle, benzyle, alkyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alcynyle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alkoxy, thiol $-SR^{13'}$, $-S(O)R^{13'}$ et $-S(O_2)R^{13'}$, et atome d'halogène ;

• R^2 est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, alkyle, éventuellement substitué, en particulier benzyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alkoxy, alkylthio et phényle ;

• R^3 est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, alkyle, éventuellement substitué, en particulier benzyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alkoxy, alkylthio et phényle ;

• R^2 et R^3 pouvant également former ensemble un groupement $=CR^{16}R^{17}$;

- R^4 est choisi parmi hydroxy, alkoxy, éventuellement substitué, en particulier benzyloxy, alcényloxy comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alcynyloxy comportant de 2 à 4 atomes de carbone, phénoxy, $-N(R^{12}R^{12'})$ et $-N(R^{12})OR^{13}$;
- 5 ◦ R^{12} et $R^{12'}$, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, éventuellement substitué, en particulier benzyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alcynyle comportant de 2 à 4 atomes de carbone et phényle ;
- 10 ◦ R^{13} est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, éventuellement substitué, en particulier benzyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alcynyle comportant de 2 à 4 atomes de carbone et phényle ;
- $R^{13'}$ est choisi parmi un radical alkyle, éventuellement substitué, en particulier benzyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alcynyle comportant de 2 à 4 atomes de carbone et phényle, et $-N(R^{12}R^{12'})$;
- 15 ◦ R^{14} est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, alkyle, éventuellement substitué, en particulier benzyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alkoxy, alkylthio et phényle ;
 R^{14} peut également former avec R^2 une liaison, formant ainsi une double liaison entre les atomes de carbone portant respectivement les substituants R^{14} et R^2 ;
- 20 ◦ R^{15} est choisi parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, alkyle, éventuellement substitué, en particulier benzyle, alcényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alkoxy, alkylthio et phényle ;
- R^{16} est choisi parmi l'hydrogène, l'hydrogène, un atome d'halogène, hydroxy, thiol, alkyle, éventuellement substitué, en particulier benzyle, alcényle
- 25 comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alkoxy, alkylthio et phényle ; et
- R^{17} représente l'atome d'hydrogène ;
 avec la restriction que lorsque R^3 , R^2 et R^{14} représentent chacun l'hydrogène, alors R^{15} est différent d'un radical alkyle, éventuellement substitué par aryle, hétéroaryle, cycloalkyle et radical hétérocyclique ;
- 30 ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

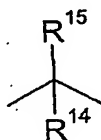
les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

5

38. Utilisation selon l'une des revendications 33 ou 34, dans laquelle le composé est choisi dans la famille (Ic) de formule générale (I), dans laquelle :

- W représente le radical divalent :



10

- R¹ représente un radical choisi parmi alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, un radical hétérocyclique, un radical aryle et un radical hétéroaryle ;

15

- R² représente l'hydrogène ;
- R³ représente l'hydrogène ;
- R⁴ est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, hétéroaryloxy, -N(R¹²R^{12'}), et -N(R¹²)OR¹³ ;

20

- R¹² et R^{12'}, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, aryle et hétéroaryle ; ou bien R¹² et R^{12'} peuvent former ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe hétérocyclique mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, atome d'halogène, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, radical hétérocyclique et trifluorométhyle ;

25

- R^{13} est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, hétéroaryle, $-N(R^{12}R^{12'})$, et $-N(R^{12})OR^{13}$.

- R^{14} représente l'hydrogène ;

- R^{15} représente l'hydrogène ;

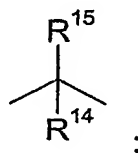
5 ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de
10 ces composés.

39. Utilisation selon l'une des revendications 33 ou 34, dans laquelle le composé est choisi dans la famille (Id) de formule générale (I), dans laquelle :

- W représente le radical divalent :



- R^1 représente un radical choisi parmi alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, un radical hétérocyclique, un radical aryle et un radical hétéroaryle ;

20 ◦ R^2 représente l'hydrogène ;

- R^3 représente l'hydrogène ;

- R^4 est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, hétéroaryloxy, $-N(R^{12}R^{12'})$, et $-N(R^{12})OR^{13}$;

25 ◦ R^{12} et $R^{12'}$, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, aryle et hétéroaryle ; ou bien R^{12} et $R^{12'}$ peuvent former ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe hétérocyclique mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'azote,

l'oxygène et le soufre, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, atome d'halogène, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, radical hétérocyclique et trifluorométhyle ;

• R^{13} est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, hétéroaryle, $-N(R^{12}R^{12'})$, et $-N(R^{12})OR^{13}$.

• R^{14} représente l'hydrogène ; et

• R^{15} est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, cycloalkyloxy, hétéroaryloxy et hétérocyclyloxy ;

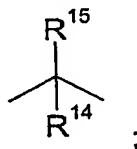
ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

40. Utilisation selon l'une des revendications 33 ou 34, dans laquelle le composé est choisi dans la famille (Ie) de formule générale (I), dans laquelle :

• W représente le radical divalent :



• R^1 représente un radical choisi parmi alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, un radical hétérocyclique, un radical aryle et un radical hétéroaryle ;

• R^2 et R^{14} forment ensemble une liaison, formant ainsi une double liaison entre les atomes de carbone portant respectivement R^2 et R^{14} ;

• R^3 représente l'hydrogène ;

◦ R^4 est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, hétéroaryloxy, $-N(R^{12}R^{12'})$, et $-N(R^{12})OR^{13}$;

◦ R^{12} et $R^{12'}$, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, aryle et hétéroaryle ; ou bien R^{12} et $R^{12'}$ peuvent former ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe hétérocyclique mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, atome d'halogène, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, radical hétérocyclique et trifluorométhyle ;

◦ R^{13} est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, hétéroaryle, $-N(R^{12}R^{12'})$, et $-N(R^{12})OR^{13}$; et

◦ R^{15} représente l'hydrogène ;

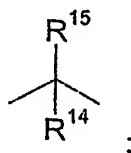
ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

41. Utilisation selon l'une des revendications 33 ou 34, dans laquelle le composé est choisi dans la famille (If) de formule générale (I), dans laquelle :

◦ W représente le radical divalent :



◦ R^1 représente un radical choisi parmi alkyle, linéaire ou ramifié comportant de 1 à 14 atomes de carbone et éventuellement substitué, alcényle,

alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, un radical hétérocyclique, un radical aryle et un radical hétéroaryle ;

- R^2 et R^{14} forment ensemble une liaison, formant ainsi une double liaison entre les atomes de carbone portant respectivement R^2 et R^{14} ;

5 • R^3 représente l'hydrogène ;

- R^4 est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, hétéroaryloxy, $-N(R^{12}R^{12'})$, et $-N(R^{12})OR^{13}$;

10 • R^{12} et $R^{12'}$, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, aryle et hétéroaryle ; ou bien R^{12} et $R^{12'}$ peuvent former ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe hétérocyclique mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre

15 éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, atome d'halogène, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, radical hétérocyclique et trifluorométhyle ;

20 • R^{13} est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, hétéroaryle, $-N(R^{12}R^{12'})$, et $-N(R^{12})OR^{13}$; et

- R^{15} est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, cycloalkyloxy, hétéroaryloxy et hétérocyclyloxy ;

ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

25 les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

30 42. Utilisation selon l'une des revendications 33 ou 34, dans laquelle le composé est choisi dans la famille (Ig) de formule générale (I), dans laquelle

le composé est choisi parmi :

- l'acide 4-(4'-méthylcyclohexyl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-hydroxy-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-méthoxy-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- 5 - l'acide 2-hydroxy-3-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-hydroxy-3-phényl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-hydroxy-3-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-méthyl-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- 10 - l'acide 2-chloro-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-chloro-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-fluoro-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-fluoro-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-thiométhyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- 15 - l'acide 2-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-phényl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 3-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 3-phényl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- 20 - l'acide 3-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- le (R,S)-2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoate de méthyle
- le (R,S)-2-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxobutanoate de méthyle ;
- l'acide 4-(3'-fluorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide 4-(3'-chlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- 25 - l'acide 4-(3'-nitrophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide 4-(3'-fluoro-4'-méthoxyphényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide 2-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide 3-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide 3-phényl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- 30 - l'acide 3-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide 2,3-diméthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide 2-hydroxy-4-(3'-chlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;

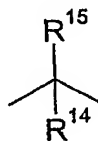
- l'acide 2-hydroxy-4-(3'-fluorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
 - l'acide 2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
 - l'acide 2-hydroxy-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ; et de
 - l'acide 2-hydroxy-4-(3'-chloro-4'-méthoxyphényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- 5 ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

- ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.
- 10

43. Utilisation selon l'une des revendications 33 ou 34, dans laquelle le composé est choisi dans la famille (Ih) de formule générale (I), dans laquelle :

- W représente le radical divalent :



15

- $R^1, R^2, R^3, R^4, R^{12}, R^{12'}, R^{13}$ et R^{14} sont tels que définis dans l'une des revendications 1 à 4 ; et

- R^{15} est choisi parmi un radical thiol, alkylthio, alcénylthio, alcynylthio, arylthio, cycloalkylthio, hétéroarylthio et hétérocyclylthio ;

- 20 avec la restriction que lorsque R^2, R^3 et R^{14} représentent chacun l'hydrogène, alors R^{15} ne peut représenter un radical thiol ou alkylthio ;

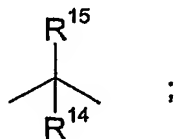
ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

- 25 ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

44. Utilisation selon la revendication 43, dans laquelle le composé est choisi dans la famille (Ii) de formule générale (I), dans laquelle :

- W représente le radical divalent :

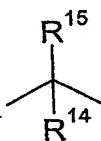


- 5
 - R¹ représente un radical aryle ;
 - R² représente l'hydrogène, ou forme avec R¹⁴ une liaison ;
 - R³ représente l'hydrogène ;
 - R⁴ est choisi parmi hydroxy, alkoxy, alcényloxy, alcynyloxy, aryloxy, hétéroaryloxy, -N(R¹²R^{12'}), et -N(R¹²)OR¹³ ;
- 10
 - R¹² et R^{12'}, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, alkylcarbonyle, aryle et hétéroaryle ; ou bien R¹² et R^{12'} peuvent former ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés un groupe hétérocyclique mono ou bicyclique, contenant un total de 5 à 10 atomes, parmi
- 15
 - lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes chimiques, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, atome d'halogène, alkyle, alcényle, alcynyle, alkoxy, alkylthio, aryle, hétéroaryle, radical hétérocyclique et trifluorométhyle ;
- 20
 - R¹³ est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, aryle, hétéroaryle, -N(R¹²R^{12'}), et -N(R¹²)OR¹³.
 - R¹⁴ représente l'hydrogène, ou forme avec R² une liaison ; et
 - R¹⁵ représente un radical arylthio ;
- 25
 - ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;
 - les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

- 5 45. Utilisation selon la revendication 44, dans laquelle le composé est choisi dans la famille (Ij) de formule générale (I), dans laquelle :

- W représente le radical divalent :



- R¹ représente un radical phényle ;
- 10 • R² représente l'hydrogène ;
- R³ représente l'hydrogène ;
- R⁴ est choisi parmi hydroxy et un radical alkoxy ;
- R¹⁴ représente l'hydrogène ; et
- R¹⁵ représente un radical phénylthio ;

- 15 ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvatés et les hydrates de ces composés ;

- ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.
- 20

46. Utilisation selon la revendication 43, dans laquelle le composé est choisi parmi :

- l'acide 2-benzylthio-4-phényl-4-oxobutanoïque ;
- 25 • l'acide 2-(4'-méthylphénylthio)-4-phényl-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-(4'-chlorophénylthio)-4-phényl-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-(4'-fluorophénylthio)-4-phényl-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-(4'-méthoxyphénylthio)-4-phényl-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-phénylthio-4-phényl-4-oxobutanoïque ;

- l'acide 2-carboxyméthylthio-4-phényl-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-cyclohexylthio-4-phényl-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-(2'-naphtylthio)-4-phényl-4-oxobutanoïque ;
- 2-phénylthio-4-phényl-4-oxobutanoate d'éthyle ;
- 5 ◦ 2-(4'-fluorophénylthio)-4-phényl-4-oxobutanoate d'éthyle ;
- 2-(4'-chlorophénylthio)-4-phényl-4-oxobutanoate d'éthyle ;
- 2-(4'-méthylphénylthio)-4-phényl-4-oxobutanoate d'éthyle ;
- 2-(4'-méthoxyphénylthio)-4-phényl-4-oxobutanoate d'éthyle ;
- 2-(2'-naphtylthio)-4-phényl-4-oxobutanoate d'éthyle ;
- 10 ◦ 2-cyclohexylthio-4-phényl-4-oxobutanoate d'éthyle ;
- 2-benzylthio-4-phényl-4-oxobutanoate d'éthyle ;
- l'acide 2-phénylthio-4-(4'-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-(4'-fluorophénylthio)-4-(4'-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque ;
- 15 ◦ l'acide 2-(4'-chlorophénylthio)-4-(4'-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-(4'-méthylphénylthio)-4-(4'-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-(4'-méthoxyphénylthio)-4-(4'-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque ;
- 20 ◦ l'acide 2-(2'-naphtylthio)-4-(4'-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-cyclohexylthio-4-(4'-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-benzylthio-4-(4'-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-phénylthio-4-(4'-chlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- 25 ◦ l'acide 2-(4'-fluorophénylthio)-4-(4'-chlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-(4'-chlorophényl)-4-(4'-chlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- l'acide 2-(4'-méthylphénylthio)-4-(4'-chlorophényl)-4-oxobutanoïque ;

- o l'acide 2-(4'-méthoxyphénylthio)-4-(4'-chlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
 - o l'acide 2-(2'-naphtylthio)-4-(4'-chlorophényl)-4-oxobutanoïque ;
- ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques,
- 5 éventuelles formes tautomères ;
- les solvates et les hydrates de ces composés ;
- ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

10

47. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 33 ou 34, dans laquelle le composé est choisi parmi :

- l'acide 4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide 4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- 15 - le 4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoate de méthyle ;
- l'acide (R,S)-2-hydroxy-4-(3'-chlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (R,S)-2-hydroxy-4-(3'-fluorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (R,S)-2-hydroxy-4-(3'-nitrophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (R,S)-2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- 20 - l'acide (S)-2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (R)-2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- le (R,S)-2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoate de méthyle ;
- l'acide (R,S)-2-hydroxy-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (R,S)-2-méthoxy-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- 25 - l'acide (R,S)-2-méthoxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (R,S)-2-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (R,S)-3-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide 2-hydroxy-3-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (R,S)-2-méthyl-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- 30 - l'acide (R,S)-2-chloro-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide 2-méthylidène-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;

- l'acide (R,S)-3-phényl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- le (R,S)-2-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoate de méthyle ;
- l'acide (R,S)-2-phényl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- l'acide (R,S)-2-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-butanoïque ;
- 5 - l'acide (E)-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide (E)-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide (E)-4-(3'-fluorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide (E)-4-(3'-chlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide (E)-4-(3'-nitrophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- 10 - l'acide (E)-2-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide 3-méthyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide 3-benzyl-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide (E)-2-hydroxy-4-(3'-chlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide (E)-2-hydroxy-4-(3'-fluorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- 15 - l'acide (E)-2-hydroxy-4-(4'-chlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide (E)-2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- l'acide (E)-2-hydroxy-4-(3',4'-difluorophényl)-4-oxo-2-buténoïque ;
- le (E)-2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoate de méthyle ;
- et
- 20 - le (E)-2-hydroxy-4-(3',4'-dichlorophényl)-4-oxo-2-buténoate d'éthyle ;
- ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;
- les solvates et les hydrates de ces composés ;
- ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base,
- 25 pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

48. Utilisation selon la revendication 33, dans laquelle le composé appartient à la formule générale (II).

49. Utilisation selon la revendication 33 ou la revendication 40, dans laquelle le composé appartient à la famille (IIa) de formule générale (II) dans laquelle :

- R^5 , R^6 , R^7 et R^8 sont tels que définis précédemment ;
- 5 ◦ R^9 représente l'hydrogène ; et
- R^{10} est choisi parmi un radical phényle, éventuellement substitué en position 3 et/ou 4 par un radical alkyl alkyle ou alkoxy, de préférence méthyle ou méthoxy, et un radical naphtyle ;

10 ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

15

50. Utilisation selon la revendication 33 ou la revendication 48, dans laquelle le composé appartient à la famille (IIb) de formule générale (I) dans laquelle :

- R^5 , R^6 , R^7 et R^8 , identiques ou différents, sont choisis
- 20 indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, le radical nitro et le radical trifluorométhyle ;

les radicaux R^6 et R^7 pouvant également former ensemble et avec les atomes de carbone auxquels ils sont rattachés, un cycle benzénique, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis

25 parmi un atome d'halogène, un radical trifluorométhyle, nitro, et alkoxy ; et

- R^9 et R^{10} sont tels que définis précédemment ;

ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

5 51. Utilisation selon l'une des revendications 33, 48, 49 ou 50 dans lesquelles le composé est choisi parmi la liste constituée par :

- le 4-méthoxy-N-(4-naphthalén-2-ylthiazol-2-yl)benzènesulfonamide ;
- le 4-amino-N-[4-(3-nitrophényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonamide ;
- le 4-méthyl-N-[4-(3-nitrophényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonamide ;
- 10 - le 3,4-diméthoxy-N-[4-(3-nitrophényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonamide ;
- le 4-méthoxy-N-[4-(3-nitrophényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonamide ;
- l'acide [4-(3-nitrophényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonamide naphthalène-2-sulfonique ;
- le N-[4-(2-fluoro-5-trifluorométhylphényl)thiazol-2-yl]-4-méthyl-
- 15 benzènesulfonamide ;
- le N-[4-(3-fluoro-5-trifluorométhylphényl)thiazol-2-yl]-4-méthyl-
- benzènesulfonamide ;
- le 4-méthyl-N-[4-(4-nitrophényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonamide ;
- le 4-amino-N-[4-(2-fluoro-5-trifluorométhylphényl)thiazol-2-yl]benzène-
- 20 sulfonamide ; et
- le 3,4-diméthoxy-N-[4-(2-fluoro-5-trifluorométhylphényl)thiazol-2-yl]benzènesulfénamide ;

ainsi que leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, éventuelles formes tautomères ;

25 les solvates et les hydrates de ces composés ;

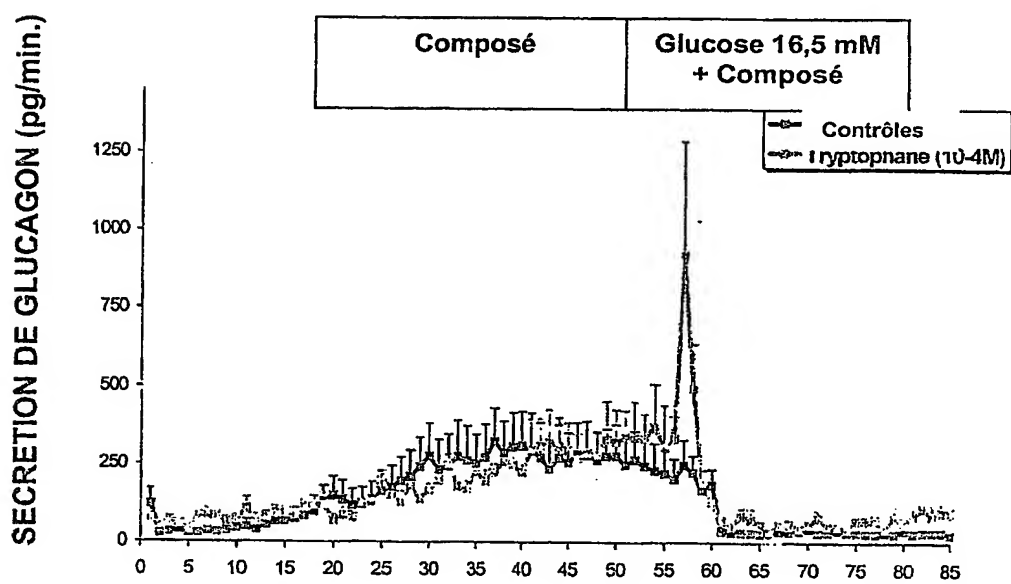
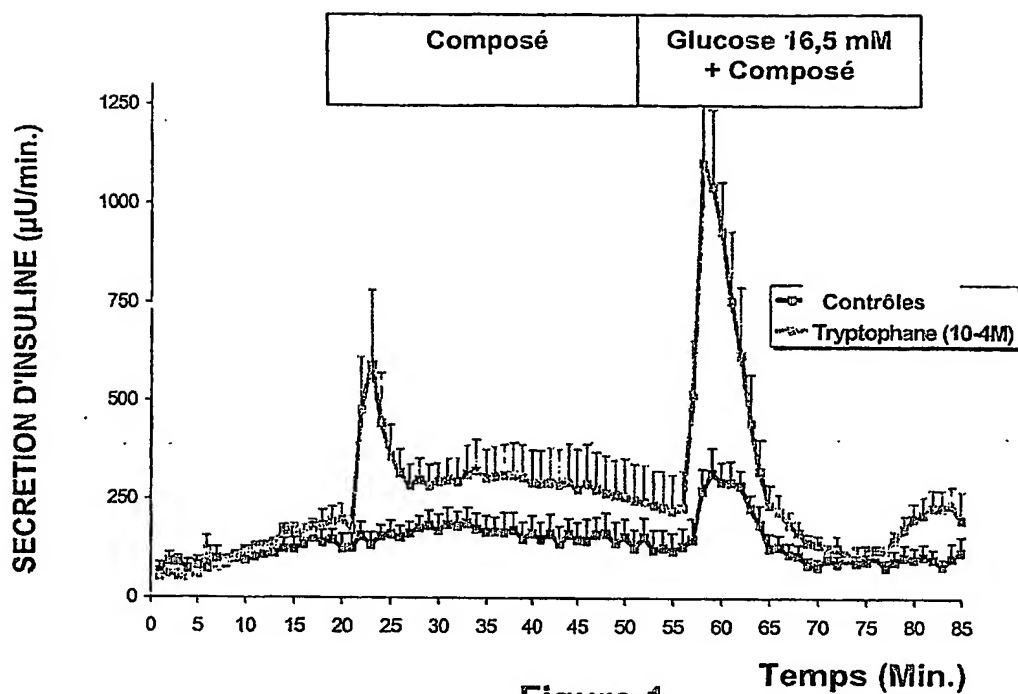
ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, ou encore les pro-drogues pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

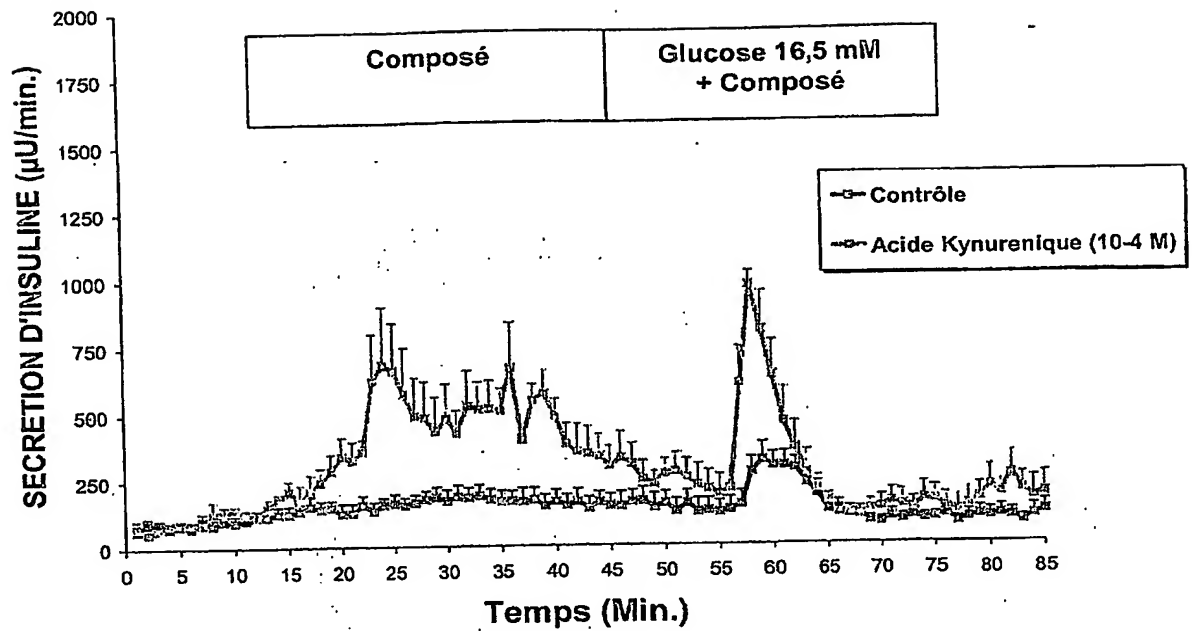
30 52. Utilisation d'un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 33 à 51, pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention et/ou au traitement du diabète, de ses complications et/ou de ses

pathologies associées, par augmentation du nombre de cellules des îlots de Langerhans et réduction du risque d'hypoglycémie.

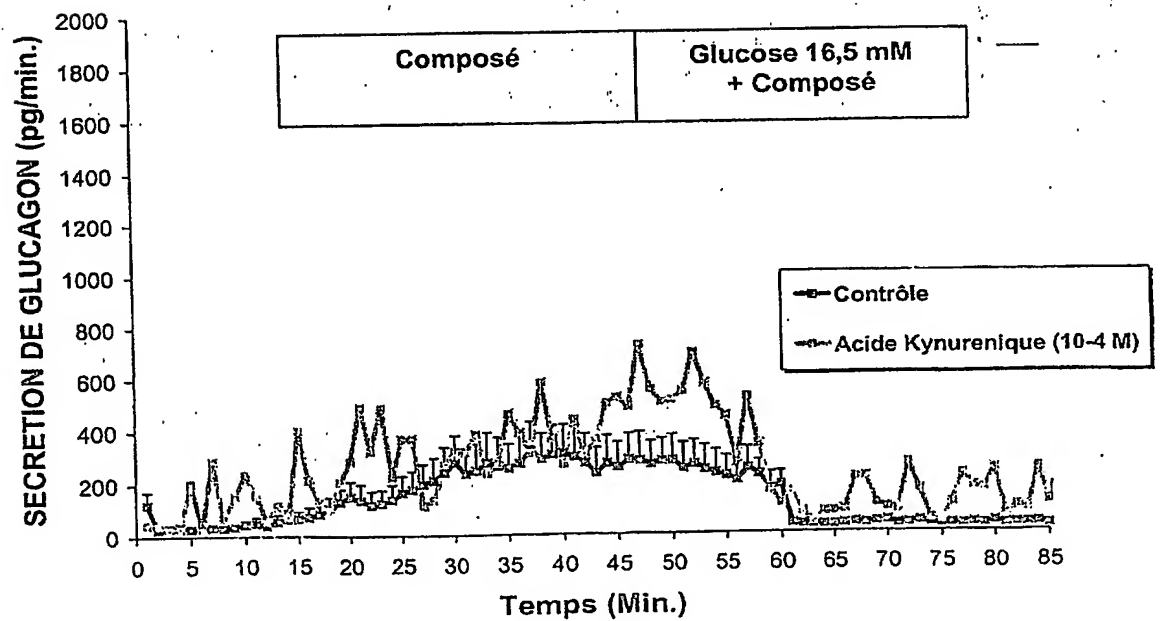
53. Procédé de fabrication d'un médicament pour le traitement et/ou la
5 prévention du diabète, ses complications et/ou ses pathologies associées, par
augmentation du nombre des cellules des îlots de Langerhans dans lequel on
soumet au moins un composé de formule (I) ou (II) tel que défini dans l'une des
revendications 1 à 34, à un test d'inhibition de la kynunérine-3-hydroxylase in
vitro, puis on conditionne les molécules répondant positivement auxdits tests
10 sous forme de composition pharmaceutique, éventuellement avec adjonction
d'une charge ou d'un véhicule acceptable sur le plan pharmaceutique.

54. Procédé de criblage de composés candidats pour une activité de
prévention et/ou de traitement du diabète et/ou de ses complications et/ou de
15 ses pathologies associées, par augmentation du nombre des cellules des îlots
de Langerhans par inhibition de la kynurénine-3-hydroxylase, les dits candidats
ne répondant pas aux formules (I) ou (II) telles que défini dans l'une des
revendications 33 à 51, procédé dans lequel on soumet les composés
candidats à un test in vitro d'inhibition de la kynunérine-3-hydroxylase et l'on
20 retient le candidat ayant répondu positivement à ce test.

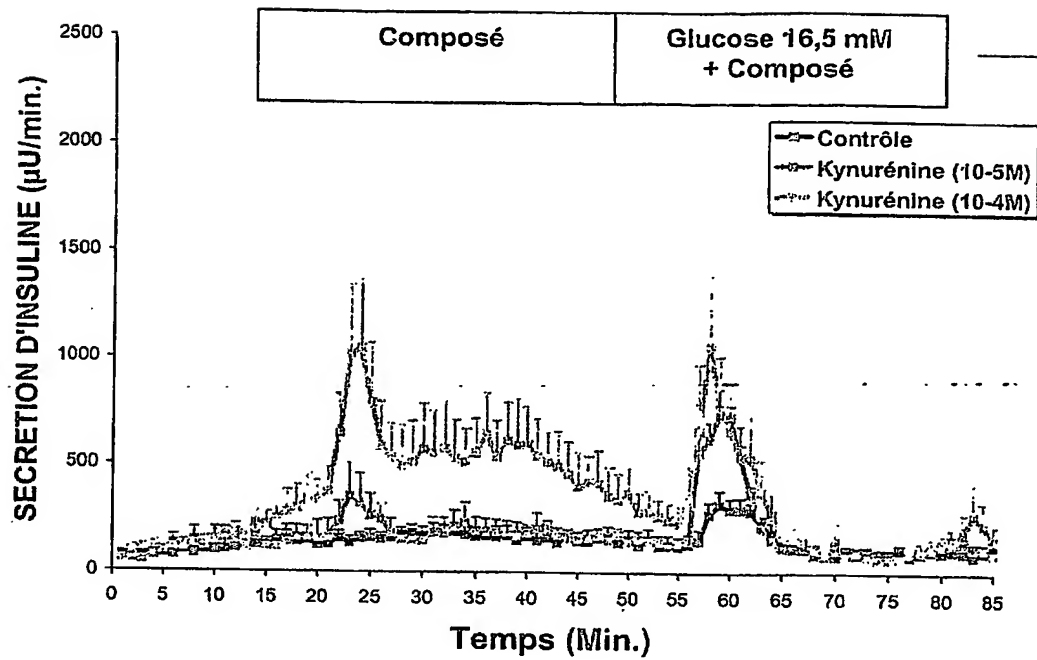




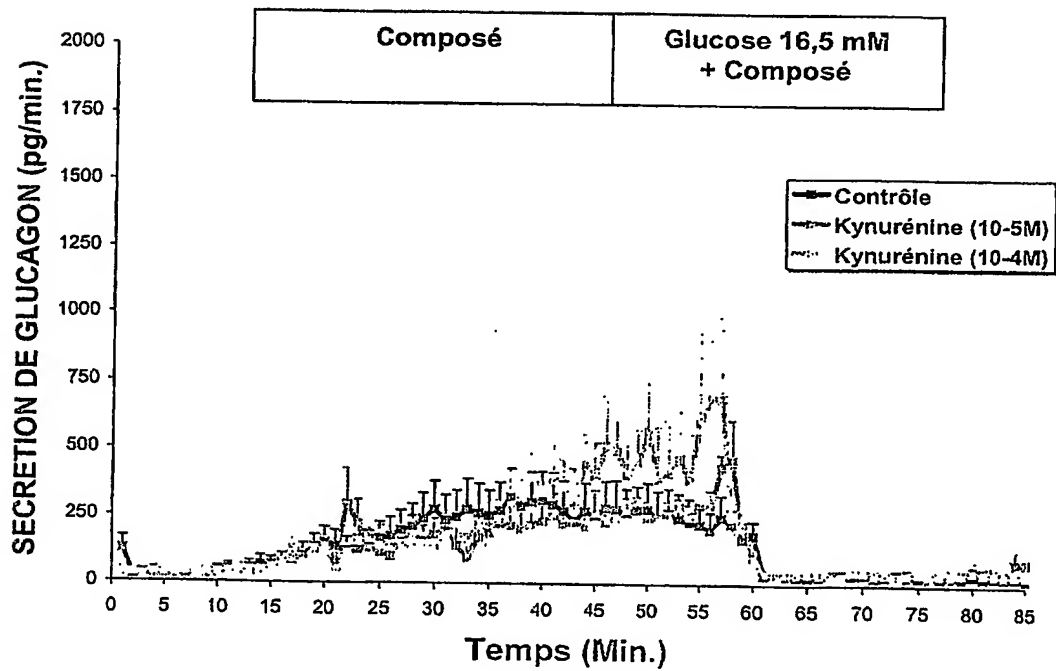
- Figure 3 -



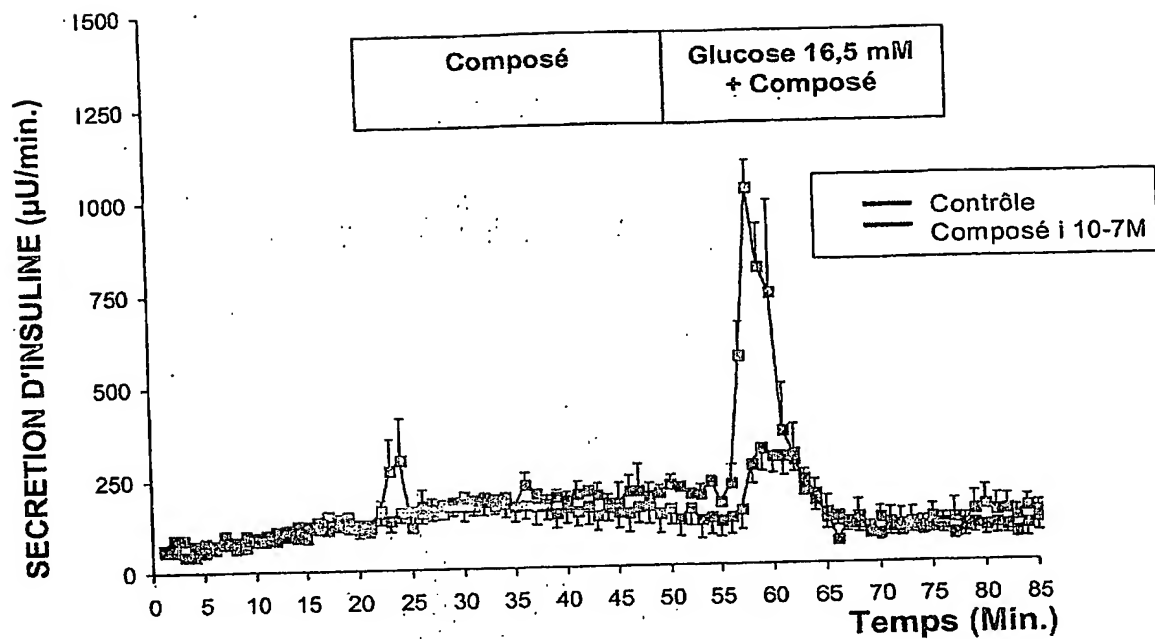
- Figure 4 -



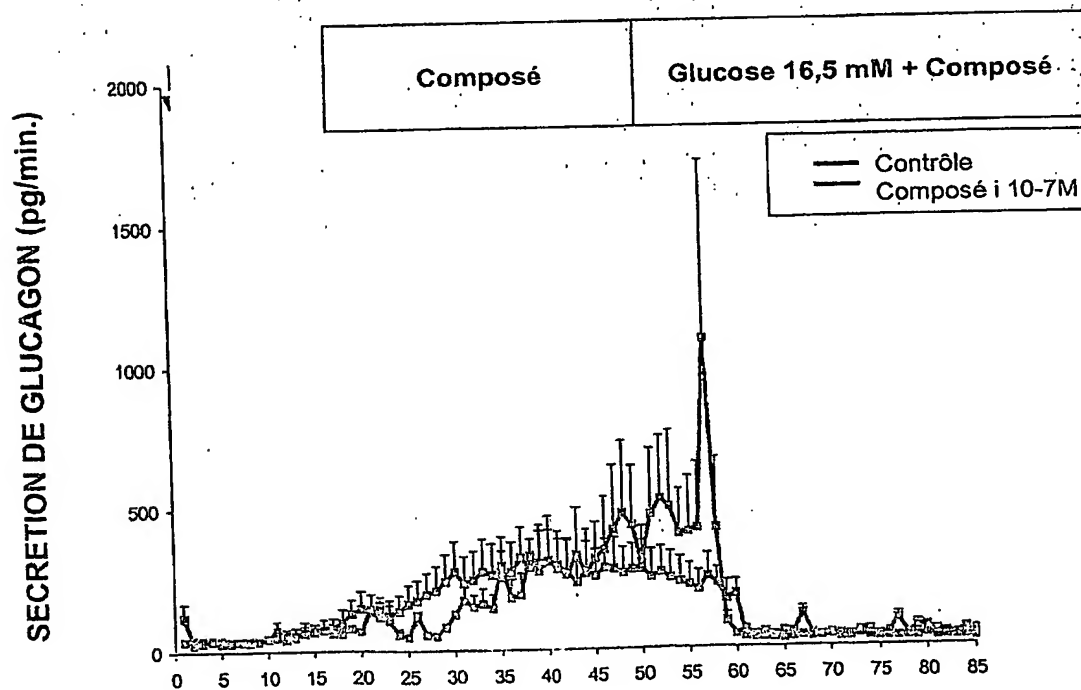
- Figure 5 -



- Figure 6 -

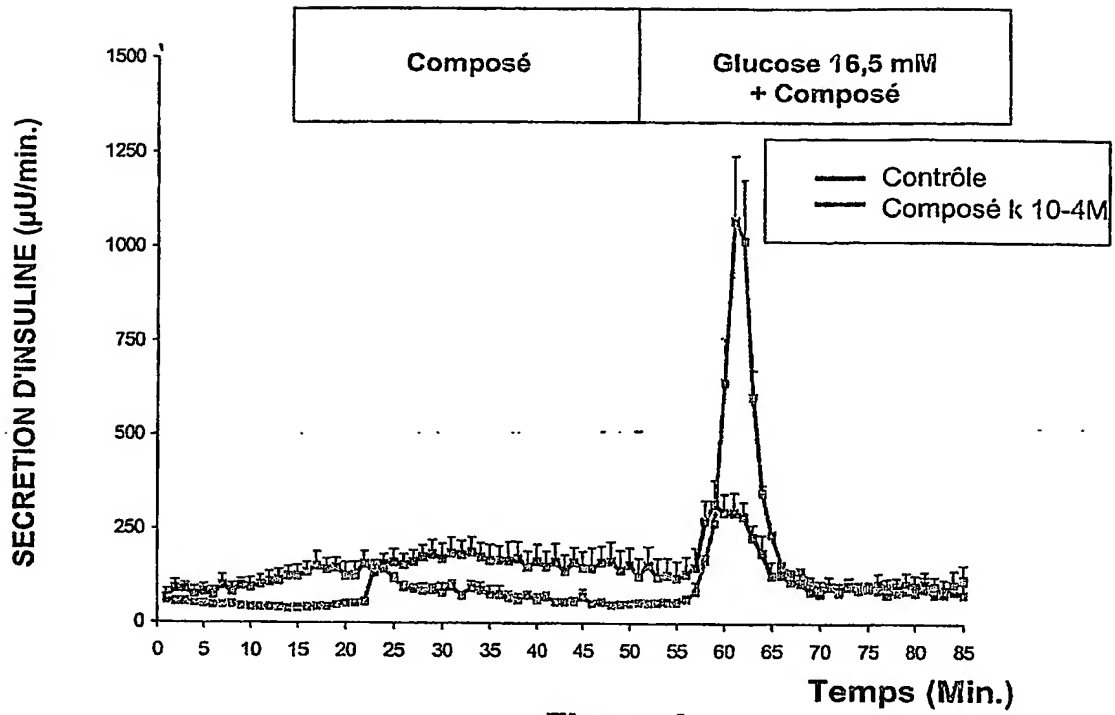


- Figure 7 -

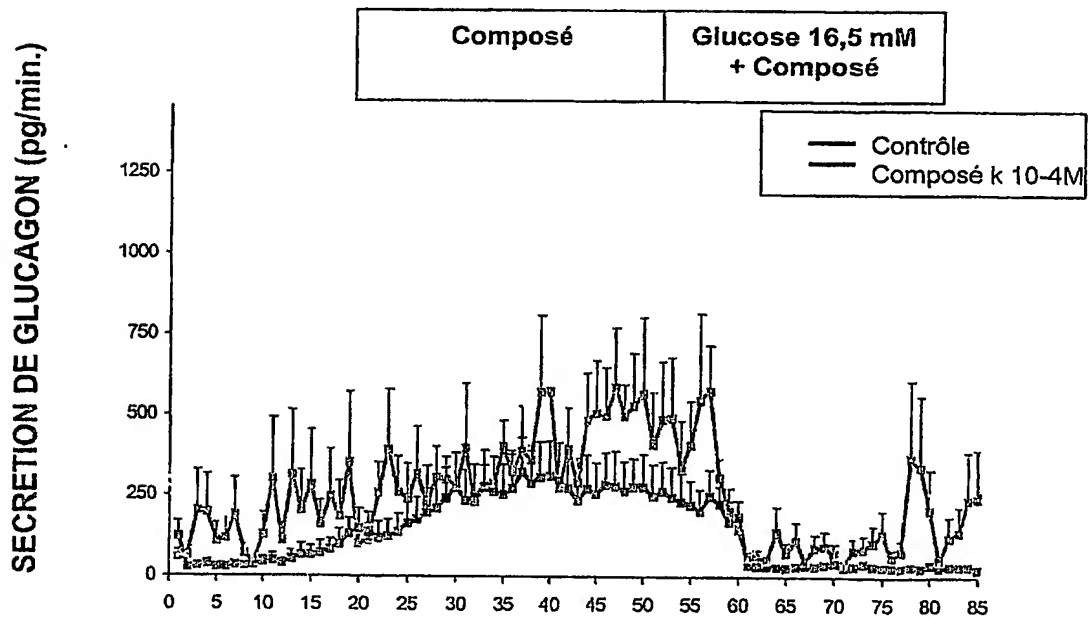


- Figure 8 -

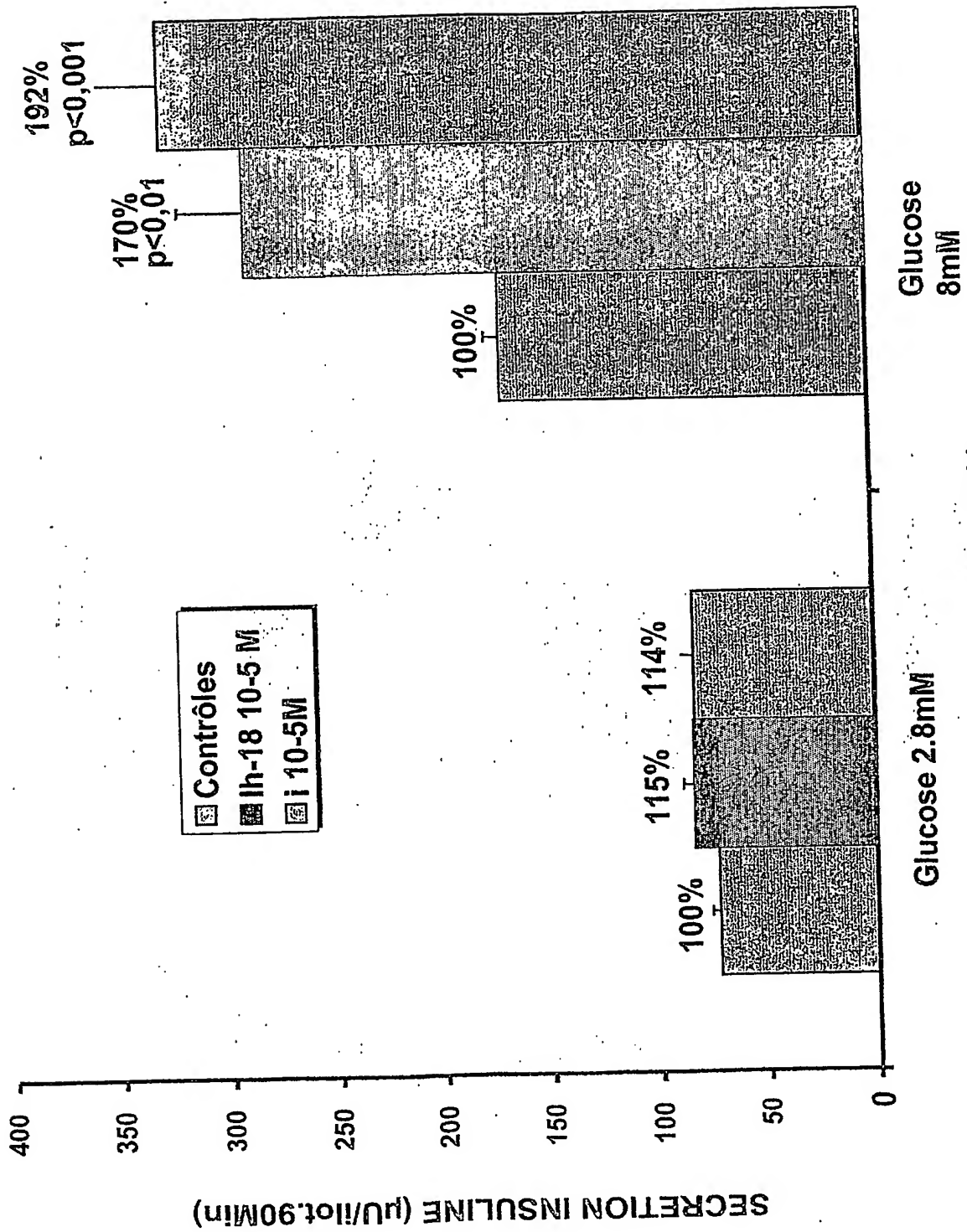
5/8



- Figure 9 -



- Figure 10 -



- Figure 11 -

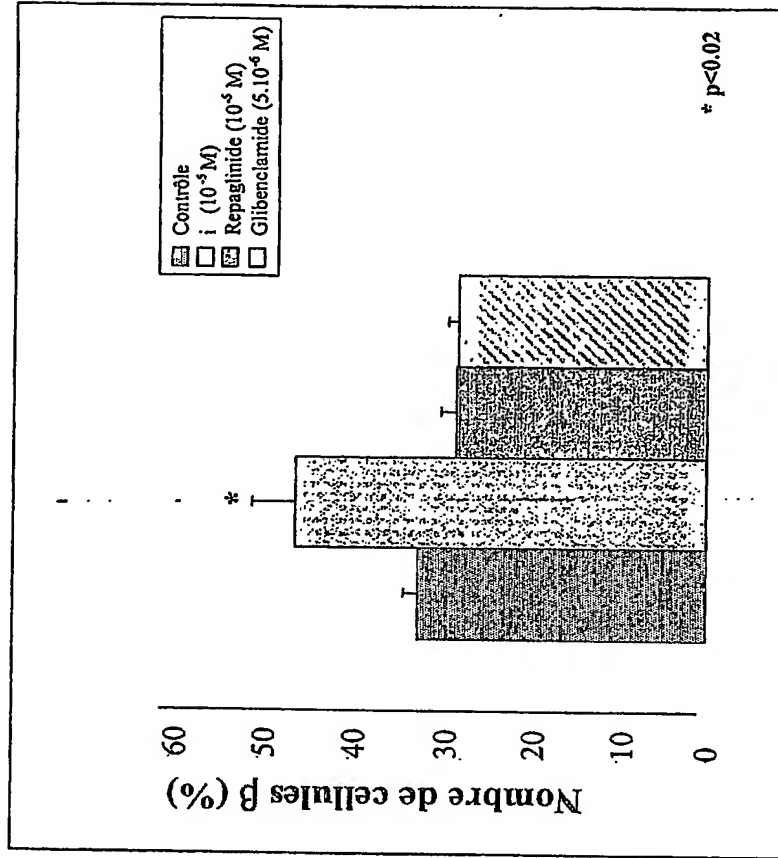


Fig. 13

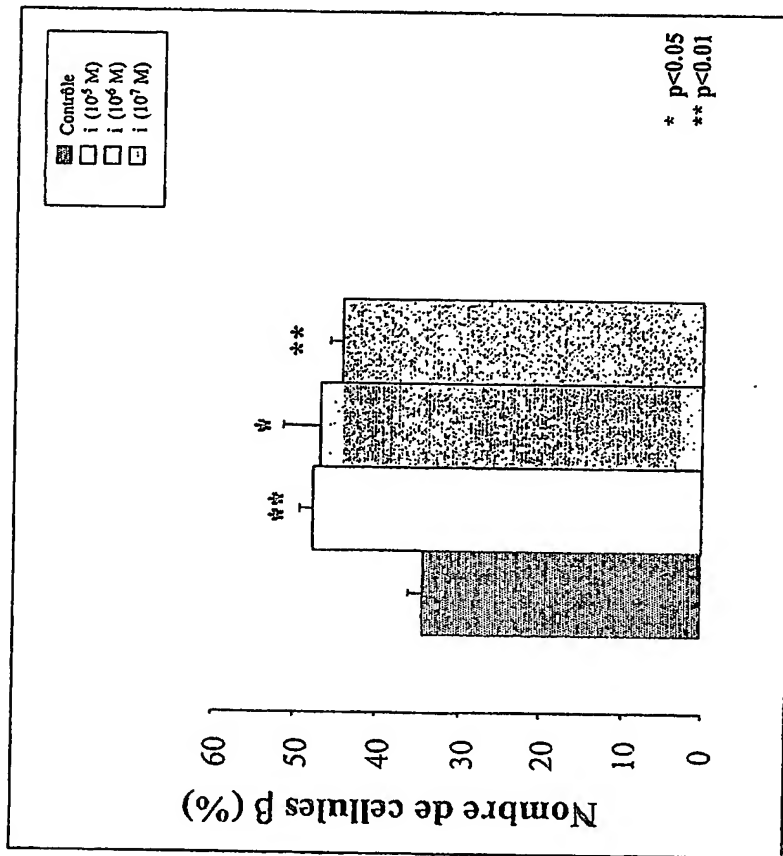


Fig. 12

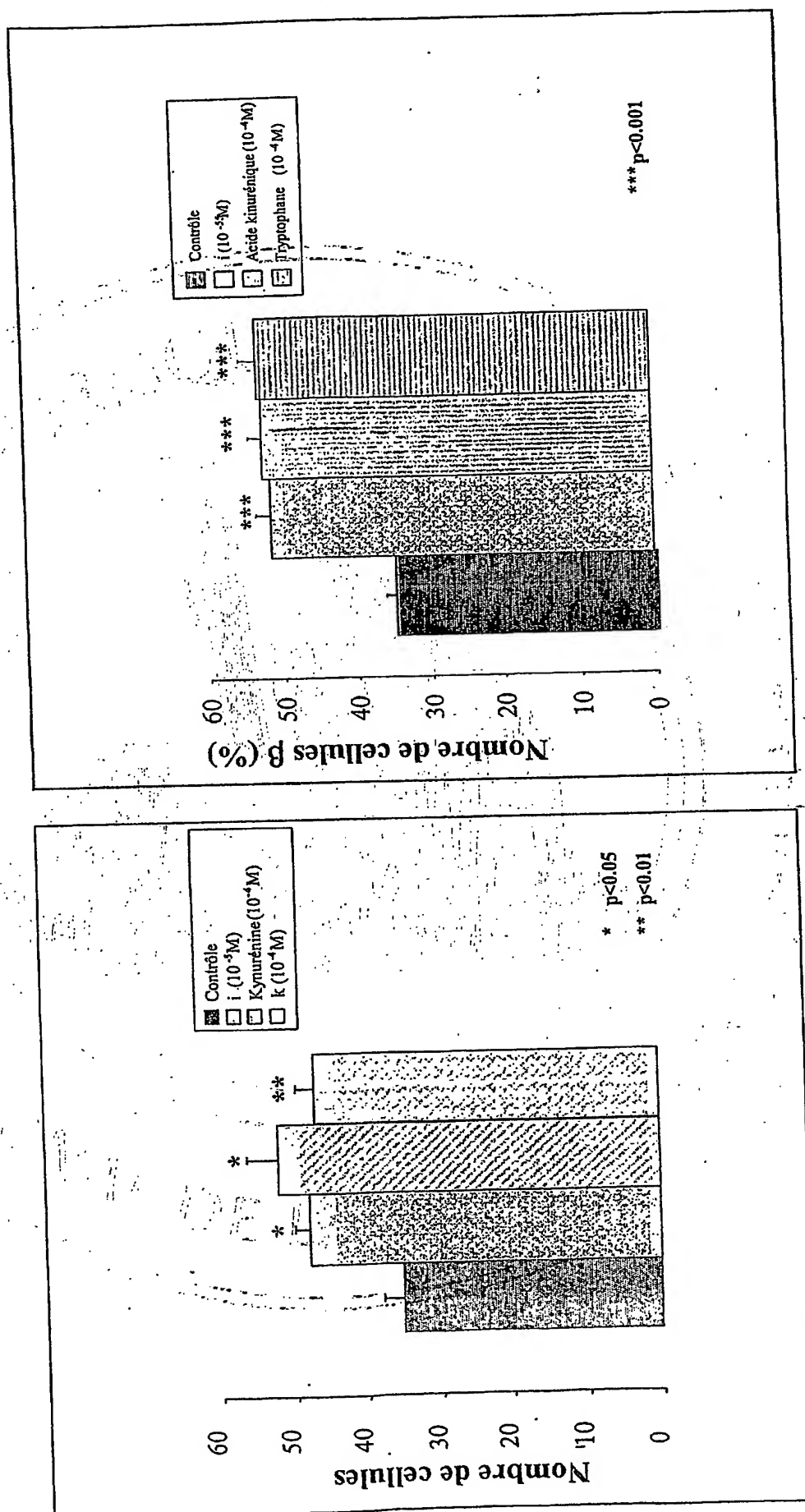


Fig. 15

Fig. 14

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

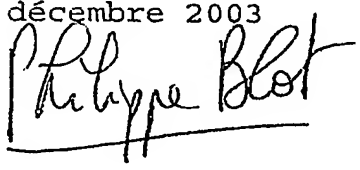
N° 11235*03

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1/2.

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

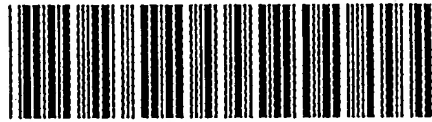
DB 113 @ W / 210103

Vos références pour ce dossier (facultatif)		BEF 03P0475	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		03 14263	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
Utilisation d'inhibiteurs de la kynurénine-3-hydroxylase pour le traitement du diabète, par augmentation du nombre de cellules des îlots de Langerhans.			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
MERCK SANTE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :			
<input checked="" type="checkbox"/> 1	Nom	KERGOAT	
	Prénoms	Micheline	
Adresse	Rue	5, Villa des Bois	
	Code postal et ville	91440 BURES SUR YVETTE FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
<input checked="" type="checkbox"/> 2	Nom	KARGAR	
	Prénoms	Catherine	
Adresse	Rue	128 avenue de Paris	
	Code postal et ville	78000 VERSAILLES FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
<input checked="" type="checkbox"/> 3	Nom	AUTIER	
	Prénoms	Valérie	
Adresse	Rue	22 Allée de Chantereine	
	Code postal et ville	91190 GIE SUR YVETTE FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.			
DATE ET SIGNATURE(S)		Paris, le 24 décembre 2003	
DU (DES) DEMANDEUR(S)			
OU DU MANDATAIRE			
(Nom et qualité du signataire)		Ph. BLOT n° 98-0404	

Vos références pour ce dossier (facultatif)		BFF 03P0475	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		03 14263	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
Utilisation d'inhibiteurs de la kynurénine-3-hydroxylase pour le traitement du diabète, par augmentation du nombre de cellules des îlots de Langerhans.			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
MERCK SANTE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :			
1 Nom		ARBELLOT DE VACQUEUR	
Prénoms		Annick	
Adresse	Rue	27 Rue des Tiers	
	Code postal et ville	91640 FONTENAY LES BRIIS FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
2 Nom		MOINET	
Prénoms		Gérard	
Adresse	Rue	15, rue Lamartine	
	Code postal et ville	91400 ORSAY FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
3 Nom		MARAIS	
Prénoms		Dominique	
Adresse	Rue	5, chemin des Pouillères	
	Code postal et ville	78250 MEULAN FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.			
DATE ET SIGNATURE(S)		Paris, le 24 décembre 2003	
DU (DES) DEMANDEUR(S)			
OU DU MANDATAIRE			
(Nom et qualité du signataire)		Ph. BLOT n° 98-0404	

Philippe Blot

PCT Application
PCT/EP2003/014539



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.